Die isomeren 1-Hydroxy-7-methylchinolizidine und ihre Methojodide

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

der

Mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Christian-Wilfried Karl

aus Schwäbisch Gmünd

1968

9612

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547605_0040

Die isomeren 1-Hydroxy-7-methylchinolizidine und ihre Methojodide

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

der

Mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Christian-Wilfried Karl

aus Schwäbisch Gmünd

1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 25. April 1968

Dekan: Professor Dr. H. Blume
1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. H. Möhrle
2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Auterhoff

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

MEINER MUTTER

Meinem verehrten Lehrer

Herrn Privatdozent Dr. H. M ö h r l e

möchte ich für die Überlassung des Themas, sowie für die jederzeit gewährte großzügige Unterstützung und Förderung aufrichtig und herzlich danken.

Dem Direktor des Pharmazeutisch-chemischen Institutes

Herrn Professor Dr. H. A u t e r h o f f

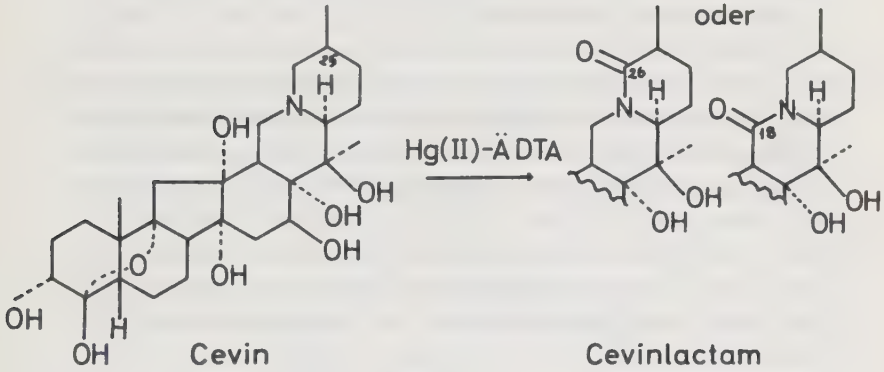
bin ich für das mir entgegengebrachte Wohlwollen dankbar.

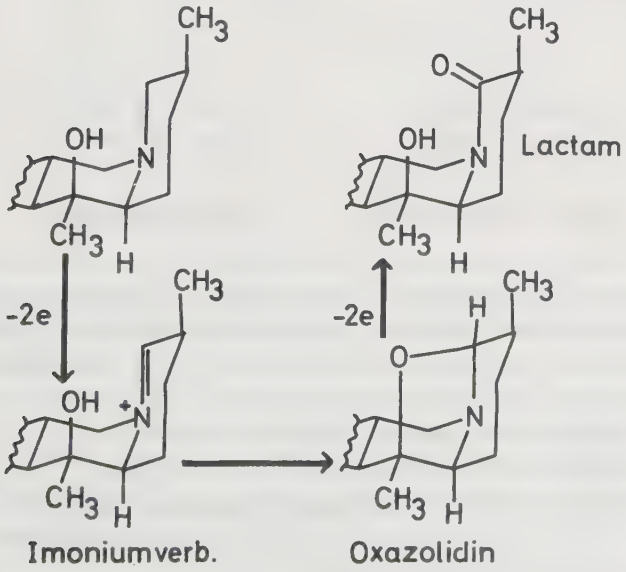
I n h a l t s v e r z e i c h n i s

	Seite
Einleitung und Problemstellung	1
A Darstellung der Modellsubstanzen	
1. 1-Hydroxy-7-methylchinolizidine	
a) Synthese	5
b) Trennung der Stereoisomere	6
2. 1-Methyl-1-hydroxy-7-methylchinolizidine	
a) Synthese	9
b) Trennung der Stereoisomere	11
3. 1-Hydroxychinolizidine	
a) Synthese	12
b) Trennung der Stereoisomere	13
B Konfigurationszuordnungen	
1. Zuordnungen nach dem Chromatographie-Verhalten	15
2. Konfigurationsanalyse durch IR-Spektroskopie	16
3. Kernresonanzspektroskopische Konfigurationsanalyse	
a) Freie Basen	18
b) Protonisierte Basen	22
c) Methojodide	25
C Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung der Aminoalkohole	35
Zusammenfassung	45
Beschreibung der Versuche	48
Literaturverzeichnis	64

Einleitung und Problemstellung

Zur Festlegung der Konfiguration des Chinolizidinsystems der Ringe E und F im Cevin wurde von MÖHRLE das Alkamin mit Quecksilber(II)-acetat unter Zusatz von Dinatriumäthylendiamintetraacetat dehydriert, wobei nicht die erwartete Imoniumverbindung resultierte, sondern ein Lactam [1].



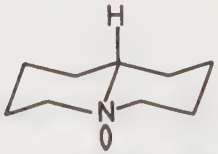


1) H.Möhrle, Arch.Pharmaz. 294, 758 (1961)

In umfangreichen Modellversuchen an einfachen Aminoalkoholen [2] wurde geklärt, daß es sich bei der Lactambildung um eine Nachbargruppenbeteiligung einer Hydroxylgruppe mit insgesamt doppelter Dehydrierung handelt. Im Fall des Cevins kommt aber nach Versuchen am Protoverin [3] nur das Hydroxyl am C-20 für eine Teilnahme an der Reaktion in Betracht. Danach scheint aufgrund des angenommenen Mechanismus [1] nur die Lactambildung am C-26 einzusetzen.

Der Quecksilber(II)-ÄDTA-Komplex greift am Stickstoff an und bildet unter 2-Elektronenentzug eine Imoniumverbindung aus (s.S.1). Diese $C=\overset{+}{N}$-Bindung wird von der C-20-Hydroxylgruppe nucleophil zum Oxazolidin substituiert und dieses erneut zur Oxazoliniumverbindung dehydriert. Die anschließende Hydrolyse liefert das Lactam.

Aus diesem Verlauf der Reaktion wurde geschlossen, daß im Cevin ein cis-Chinolizidinsystem vorliegen müsse, da aufgrund des stereoelektronischen Prinzips ein trans-Chinolizidin lediglich eine Imoniumstruktur zum tertiären Kohlenstoff ergeben dürfte.



trans-Chinolizidin

Imoniumstruktur

KUPCHAN und Mitarbeiter [4] hatten bei der Dehydrierung mit N-Bromsuccinimid ebenfalls ein Oxazolidin mit cis-Chinolizidin-Struktur aus dem Cevin erhalten. KESSAR [5] kam aufgrund

---

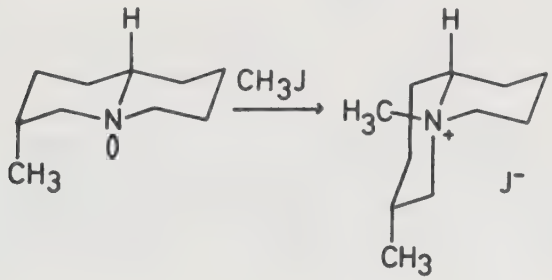
2) H.Möhrle, Arch.Pharmaz. 299, 122 (1966)

3) H.Möhrle, Habilitationsschrift Tübingen 1963

4) S.M.Kupchan, W.S.Johnson u. S.Rajagopalan, Tetrahedron 7, 47 (1959)

5) S.V.Kessar, Experientia 18, 56 (1962)

theoretischer Berechnungen zu dem Schluß, daß die cis-Chinolizidinform im Cevin begünstigt sein müsse.
ITO, STOTHERS und KUPCHAN [6] stellten aber durch Kernresonanzmessungen fest, daß das Proton am C-25 äquatorial und damit die Methylgruppe axial stehen müßte. Das bedeutet aber - da die α-Stellung des H-Atoms an C-22 gesichert ist - eine trans-Anordnung des Chinolizidinsystems.
Da der Verlauf der Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung nur aus einer cis-Form zu erklären ist, lag es nahe, ein Durchschwingen des Stickstoffs während der Reaktion anzunehmen. Tatsächlich beschrieben bereits früher MOYNEHAN, SCHOFIELD, JONES und KATRITZKY [7], daß bei 3-Methylchinolizidin mit axialer Methylgruppe bei der Quaternisierung eine vollständige Umlagerung des trans-Chinolizidins mit axialer Methylgruppe in ein cis-Chinolizidin mit äquatorialer Methylgruppe erfolgt.



Nimmt man nun bei der Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung als ersten Schritt die Bildung einer N-quartären Quecksilberverbindung an, so könnte auf diese Weise ein cis-Chinolizidin entstehen.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, dem Cevin entsprechende 1-Hydroxy-7-methylchinolizidine zu synthetisieren und die Stereoisomere zu trennen. Weiterhin sollte nach

---

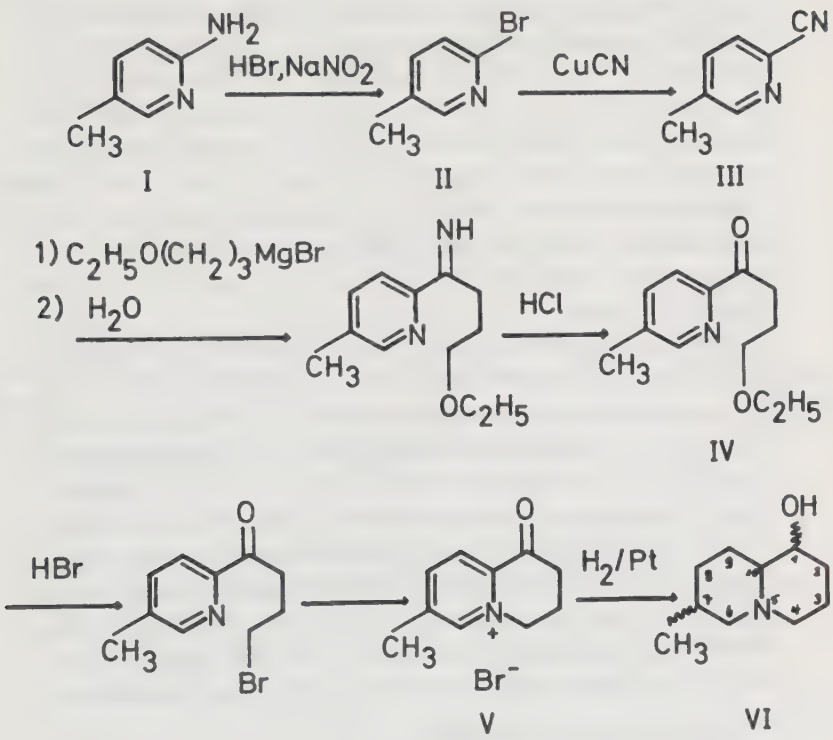
6) S.Ito, J.B.Stothers u. S.M.Kupchan, Tetrahedron 20, 913 (1964)
7) J.M.Moynehan, K.Schofield, R.A.Y.Jones u. A.R.Katritzky, J.chem.Soc.(London) 1962, 2637

Zuordnung der Konfigurationen,der Einfluß von Protonisierung und Quaternisierung untersucht werden,nämlich ob überhaupt ein Übergang eines trans-Systems in die cis-Form erfolgt und wenn dies eintritt,welcher der beiden Ringe dabei umklappt. In Modelldehydrierungen mußte schließlich ermittelt werden,ob auch hier Lactame bei der Hg(II)-EDTA-Dehydrierung erhalten werden.

A Darstellung der Modellsubstanzen

1. 1-Hydroxy-7-methylchinolizidine

a) Synthese



Ausgangsstoff für die Synthese ist das 2-Amino-5-methylpyridin (I), aus dem man durch Diazotierung in Gegenwart von Bromwasserstoffsäure II gewinnt. Dabei wird der Umstand genützt, daß die Diazoniumgruppe in diesem Fall so elektrophil ist, daß ein nucleophiler Partner wie Br^- an ihre Stelle treten kann [8]. Die Unbeständigkeit ist darauf zurückzuführen, daß die Resonanz der Diazoniumgruppe mit dem Pyridinkern, die sonst die Stabilität bedingt, hier wenig ausgeprägt ist. Allerdings sind die Ausbeuten

8) Houben-Weyl Methoden d. org. Chemie I/3 S.53ff. herausg. v. E.Müller Verl.G.Thieme Stuttgart 1965

nicht hoch.Wie CRAIG gezeigt hat [9], ist eine bedeutende Erhöhung möglich,wenn in der Kälte ein großer Überschuß an Brom zugegeben wird.Da bei der Reaktion sonst Brom frei wird,erfolgt dadurch eine Verschiebung des Gleichgewichts.Das Brom lagert sich an das Pyridinsalz zu einem Perbromid an,aus dem mit Natriumnitrit im Überschuß II entsteht.
Durch die partiell positive Ladung des Pyridinkernes in Stellung 2 läßt sich das Bromatom auch wieder glatt nucleophil gegen CN^- austauschen,und es wird unter beträchtlicher Wärmeentwicklung III erhalten.Die Grignardierung von III mit Äthoxypropylmagnesiumbromid führte über das entsprechende Ketimin nach Verseifung zum Keton IV,das mit Bromwasserstoffsäure unter Ätherspaltung und nachfolgender Quaternisierung in das Ketonbromid V überging.
In Gegenwart von Platin als Katalysator wurde V in Eisessig hydriert.Unter diesen Bedingungen sollten nach BARTON [10] in der Hauptsache die beiden Stereoisomere von VI entstehen,die eine axiale Hydroxylgruppe tragen.SWAN [11] hatte das nicht substituierte Ketonbromid hydriert und nach seinen Angaben ausschließlich das Hydroxychinolizidin mit axialer Hydroxylgruppe erhalten.Wir erwarteten daher ursprünglich nur zwei Isomere mit axialem Hydroxyl,da die Methylgruppe am Aromaten praktisch keine sterische Änderung bringt und damit die Annäherung des Katalysators prinzipiell gleich erfolgt.Tatsächlich wurden aber alle vier möglichen Isomere gewonnen.

b) Trennung der Stereoisomere

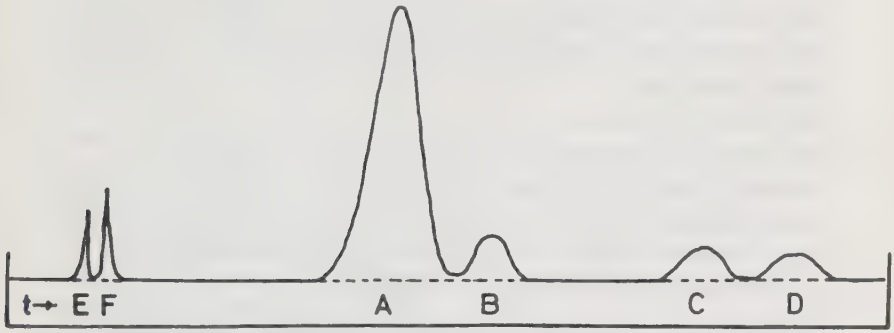
Analytik:

Dünnschichtchromatographie: Mit Kieselgel HF_{254} und Chloroform/Methanol/Ammoniak als Fließmittel wurde eine Auftrennung des Synthesegemisches in fünf Flecke a-e erreicht,deren Rf-Werte sich jedoch wenig unterschieden.Beim Arbeiten mit der zweidimensionalen Technik erhielten wir deutlichere Trennungen.

---

9) L.C.Craig, J.Amer.chem.Soc. 56, 232 (1934)
10) D.H.R.Barton, J.chem.Soc.(London) 1953, 1027
11) G.A.Swan, J.chem.Soc.(London) 1958, 2051

Gaschromatographie: Um einen sicheren Aufschluß über die Anzahl der Komponenten des Gemisches zu gewinnen, wurde die Substanz unter wechselnden Bedingungen mit GC-Säulen verschiedener Phase untersucht. Eine mit Polyäthylenglycol 20 000 (Carbowax 20 M) belegte Säule ergab die besten Trennungen. Es konnten sechs Peaks A-F nachgewiesen werden, wie das Chromatogramm GC 1 zeigt:



GC 1 (Schema): Reaktionsgemisch von VI

Zur näheren Orientierung wurden von jedem Peak unter Kühlung kleine Mengen in Schwefelkohlenstoff aufgefangen. Die von diesen Lösungen angefertigten IR-Spektren ließen bei A, B, C und D Hydroxylbanden erkennen (s. Kap. Konfigurationszuordnungen), wogegen Peak E und F keine besaßen, aber die für trans-Chinolizidine charakteristischen BOHLMANN-Banden [12] bei 2795 und 2755 cm^{-1} aufwiesen. Es mußte sich demnach bei A-D um die gesuchten Isomere von VI handeln, während für E und F vermutet wurde, daß sie die isomeren 3-Methylchinolizidine darstellen könnten. Gestützt wurde diese Annahme außer durch das IR-Spektrum durch die bei Kohlenwasserstoffen übliche kurze Retentionszeit, durch die Übereinstimmung in den äußeren Eigenschaften mit den von MOYNEHAN und anderen [7] beschriebenen Methylchinolizidinen und die

12) F. Bohlmann, Chem. Ber. 91, 2157 (1958)

Elementaranalyse des Methojodids.Letztere Verbindung wurde dargestellt,da das Hydrochlorid hygroskopisch war und sich rasch zersetzte.

Ferner ist bekannt,daß bei der Hydrierung von Ketonen mit Platin als Katalysator die zuerst entstehenden Alkohole nach Art von Benzylalkoholen eine Hydrogenolyse zu den entsprechenden Kohlenwasserstoffen erleiden [13].Da diese Reaktion parallel verläuft,läßt sich die Bildung von E und F auch bei Unterbrechung nach Aufnahme der berechneten Wasserstoffmenge nicht vermeiden.

Präparative Trennung:

Die geringen Unterschiede in den Rf-Werten ließen eine schicht- oder säulenchromatographische Trennung im präparativen Maßstab wenig aussichtsreich erscheinen.Es wurde deshalb versucht,das GC-Verfahren einigermaßen präparativ zu gestalten. Dies gelang mit einer Säule gleicher Phase wie oben,jedoch lagen die Ausbeuten recht niedrig.Die Verluste waren bedingt durch thermische Zersetzung und Polymerisation der Substanzen auf der Säule,ferner durch hohen Dampfdruck besonders bei C und D,die sich trotz Kühlung der Auffanggefäße auf -70° und Verbesserungen in der Konstruktion der Kühlfallen nicht quantitativ isolieren ließen.

Nach Beendigung der Trennung wurden die aufgefangenen Fraktionen nochmals einzeln analytisch gaschromatographiert und rein gefunden.Durch Vergleich der einzelnen Peaks mit dem Ausgangsgemisch auf dem Dünnschichtchromatogramm wurden A-D mit a-d und E,F mit e identifiziert.

(Jedes Stereoisomer stellt ein Racemat dar.In den Zeichnungen ist jedoch der Übersicht wegen nur einer der optischen Antipoden aufgeführt.)

---

13) F.Zymalkowski, Katalyt.Hydrierungen Verl. F.Enke Stuttgart 1965

2. 1-Methyl-1-hydroxy-7-methylchinolizidine

a) Synthese

Bei der Dehydrierung von VI (Peak A) mit Quecksilber(II)-ÄDTA konnte zunächst ein Lactam nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden. Deshalb schien es sinnvoll, die zugehörigen tertiären Aminoalkohole - also die 1-Methyl-1-hydroxy-7-methylchinolizidine - herzustellen, zumal diese der Chinolizidinstruktur des Protoverins und des Cevins völlig entsprachen. Auch hier sollten die vier Stereoisomere getrennt und in ihrem Verhalten bei der Dehydrierung studiert werden.

VIEHE und REINSTEIN [14] hatten eine Reihe von tertiären Alkoholen aus Ketonen mit Grignardreagenzien in nicht-ätherischer Lösung dargestellt. Entsprechende Versuche, durch Grignardierung von V in Methylenchlorid und anschließende Hydrierung die tertiären Aminoalkohole XIII zu erhalten, hatten nicht den gewünschten Erfolg.

Weiter wurde versucht, durch Chromsäureoxydation der sekundären Aminoalkohole VI zu den isomeren Ketonen XII und durch Grignardierung derselben zu XIII zu gelangen. Es konnten aber außer einem Keton chromatographisch noch andere Stoffe nachgewiesen werden, die offensichtlich Abbauprodukte waren und die eine Trennung wesentlich erschwert hätten.

Als Ausgangsstoff diente deshalb 2,5-Lutidin (VII), das mit Benzaldehyd in Gegenwart von Acetanhydrid zum Stilbazol VIII kondensiert wurde [15] (s. Reaktionsschema folg. Seite). Dabei reagierte nur die Methylgruppe in Stellung 2, aber nicht diejenige in Stellung 5, was wiederum mit der bei 2-Amino-5-methylpyridin erwähnten Ladungsverschiebung im Pyridinring zusammenhängt [16]. Nach einem eleganten Verfahren von DI BELLO und GALIAZZO [17] konnte mit DC bewiesen werden, daß das so erhaltene Stilbazol ausschließlich in der trans-Form vorlag.

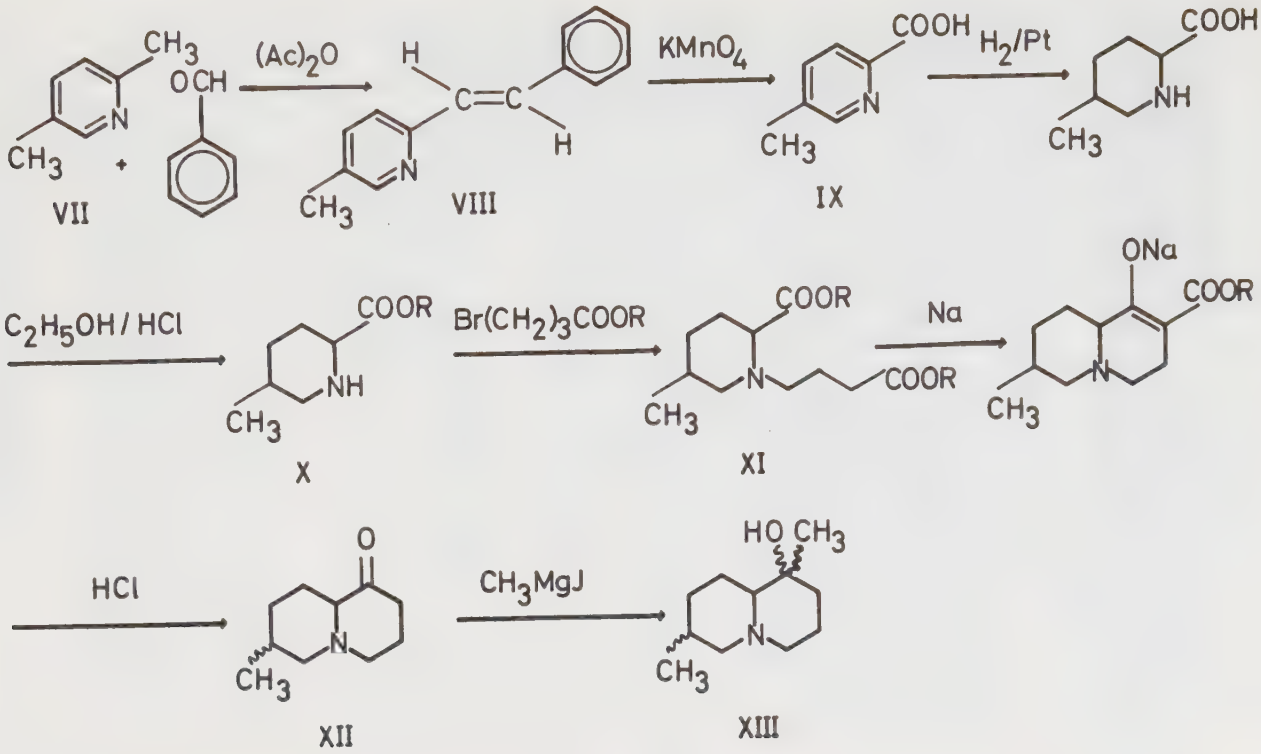
---

14) H.G.Viehe u. M.Reinstein, Chem.Ber. 95, 2557 (1962)

15) M.Häring, B.Prijs u. H.Erlenmeyer, Helv.chim.Acta 27,147 (1955)

16) L.F.Fieser u. M.Fieser, Org.Chemie Verl.Chemie Weinheim 1965

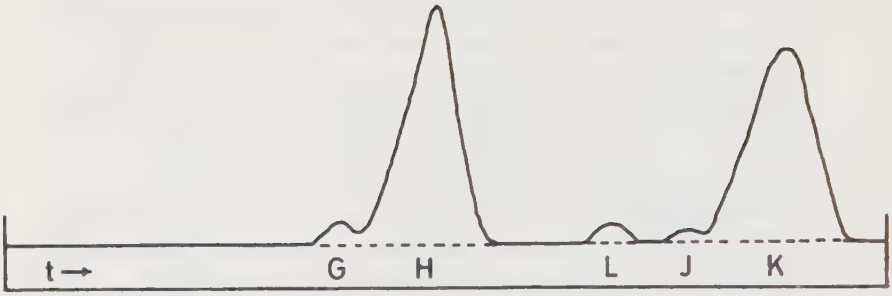
17) C.Di Bello u. G.Galiazzo, J.Chromatogr. 26, 309 (1967)


CH3
OCH
(Ac)2O
H
C=C
H
KMnO4
COOH
H2/Pt
COOH
N
NH
CH3
VII
VIII
IX
C2H5OH / HCl
COOR
Br(CH2)3COOR
COOR
Na
ONa
COOR
COOR
X
XI
HCl
O
CH3MgJ
HO CH3
XII
XIII

VIII wurde mit Kaliumpermanganat in Aceton zur Säure IX oxydiert. Versuche, diese auch durch Hydrolyse von III zu gewinnen, scheiterten daran, daß sie nicht auf befriedigende Weise isoliert werden konnte. Dies gelang dann über das Kupferkomplexsalz, aus dem die Säure mit Schwefelwasserstoff freigesetzt wurde.
Die Hydrierung in Eisessig in Gegenwart von Platin und anschließende Veresterung mit Äthanol ergab den Ester X, der sich mit 4-Brombuttersäureäthylester zum Diester XI umsetzen ließ. Dieser wurde durch Esterkondensation nach DIECKMANN in den entsprechenden Enolcarbonsäureester und durch Hydrolyse in das Keton XII übergeführt. Voraussetzung für das Gelingen der Reaktion war die äußerst feine Verteilung des Natriums, die mithilfe eines Ultra-Turrax-Gerätes und eines besonders konstruierten Rührers erreicht wurde.
Mit DC auf Kieselgel HF_{254} und Benzol/Methanol 9:1 konnten zwei sehr ungleiche Flecke sichtbar gemacht werden, die die Vermutung nahelegten, daß hauptsächlich einer der beiden möglichen Isomere des Ketons entstanden war. Das Kernresonanz-Spektrum zeigte, daß das Isomer mit äquatorialer Methylgruppe bei weitem überwog.
Deshalb war nach Grignardierung von XII mit Methylmagnesiumjodid ein mengenmäßig sehr ungleiches Gemisch der vier Stereoisomere zu erwarten.

b) Trennung der Stereoisomere

Analytik:
Dünnschichtchromatographie: Auf dem Chromatogramm, das unter denselben Bedingungen wie bei den sekundären Aminoalkoholen VI hergestellt wurde, wurden fünf Flecke erkannt, von denen einer mit dem Fleck der isomeren Ketone XII identisch war. Von den vier anderen waren erwartungsgemäß je zwei sehr stark und schwach.
Gaschromatographie: Das mit derselben Säule und unter denselben Konditionen wie bei der präparativen Trennung von VI erhaltene Chromatogramm illustrierte die Mengenverhältnisse noch deutlicher. Es waren fünf Peaks zu beobachten, von denen Peak L als Peak der isomeren Ketone XII identifiziert wurde:



GC 2 (Schema): Reaktionsgemisch von XIII

Präparative Trennung:
Es wurde mit derselben Säule wie bei der Trennung der sekundären Aminoalkohole VI gearbeitet. Da die Trennung bedeutend schlechter war, konnten nur geringe Mengen chromatographiert werden. Wieder lagen die Ausbeuten niedrig, und infolge der ungünstigen Mengenverhältnisse konnten von G und J selbst nach weit über zweihundert Trennoperationen nicht mehr als analytische Mengen isoliert werden. Diese reichten nur zur Messung der notwendigen Spektren.

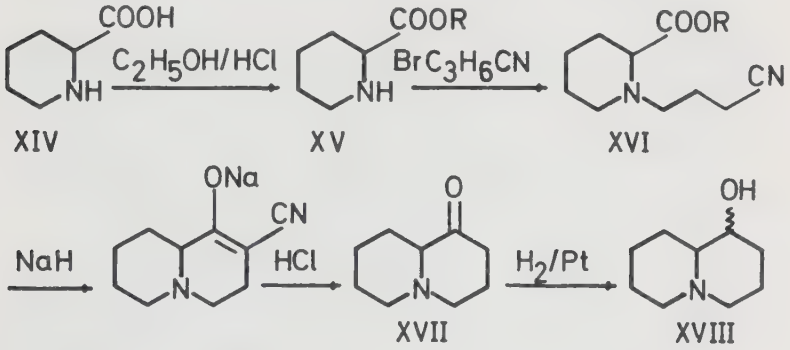
3. 1-Hydroxychinolizidine

a) Synthese

Die Ergebnisse der kernresonanzspektroskopischen Untersuchungen der Isomere von VI und XIII ließen es wünschenswert erscheinen, auch noch die beiden Stereoisomere des 1-Hydroxychinolizidins darzustellen. Es sollte an ihnen geklärt werden, welchen Einfluß die Hydroxylgruppe allein auf den Umlagerungsvorgang von trans- in cis-Chinolizidin ausübt, wie er bei der Quaternisierung einiger Isomere von VI und XIII eintritt. Beide Isomere des 1-Hydroxychinolizidins sind von mehreren Autoren bereits getrennt und beschrieben worden [11) 18)].

18) F. Olbrich, Dissertation Braunschweig 1964

Als Ausgangsmaterial wurde Pipecolinsäure XIV verwendet, die mit Äthanol unter Chlorwasserstoffkatalyse verestert wurde. Nach MASON, SCHOFIELD und WELLS [19] wurde dieser Ester XV mit 4-Brombutyronitril zum Esternitril XVI umgesetzt. Die Ringschlußreaktion mit Natriumhydrid in Xylol zu 1-Oxochinolizidin XVII nimmt eine Mittelstellung ein zwischen einer DIECKMANN-Esterkondensation und einer Nitrilcyclisierung nach ZIEGLER [20]. Ähnlich wie Keton XII war auch diese Verbindung sehr sauerstoffempfindlich. Sie wurde deshalb sofort nach der Destillation teils mit Adamskatalysator in Eisessig katalytisch hydriert, teils mit Natriumborhydrid zu den 1-Hydroxychinolizidinen XVIII reduziert.



b) Trennung der Stereoisomere

Analytik:

Das Gaschromatogramm der katalytischen Hydrierung zeigte zwei große Peaks X und Y und einen wesentlich kleineren Peak Z mit kurzer Retentionszeit, während das GC der Natriumboranat-Reduktion nur die beiden Peaks X und Y in etwa demselben Mengenverhältnis wie im ersten GC aufwies. Die Identität von Peak Z, der als farblose Flüssigkeit anfiel, konnte wegen Substanzmangels nicht näher

---

19) S.F.Mason, K.Schofield u. R.J.Wells, J.chem.Soc.(London) 1967, 626

20) Org.Reactions 15, 37 Verl.J.Wiley and Sons New York 1967

untersucht werden.Vielleicht handelt es sich analog Peak E/F der Synthese von VI um Chinolizidin,obwohl infolge eines fehlenden aromatischen Ringes keine Hydrogenolyse wie dort eintreten dürfte.Das IR-Spektrum von Z ließ jedoch zwei ausgeprägte Banden zwischen 2800 und 2700 cm^{-1} erkennen,die als BOHLMANN-Banden deutbar sind.

Präparative Trennung:

Die präparative Trennung der beiden Isomere wurde ebenfalls mithilfe der Gaschromatographie durchgeführt.Dabei reichte diesmal eine weitaus kürzere Säule,obwohl größere Mengen getrennt wurden.Auffällig war im Vergleich mit den bereits hergestellten Basen,daß die beiden Isomere auch bei längerem Stehen an der Luft stabil waren.

Da die sterische Zuordnung beider Alkohole bereits durchgeführt war,mußte es sich bei dem höher schmelzenden Isomer X um das Isomer mit axialer,bei Isomer Y um das mit äquatorialer Hydroxylgruppe handeln.Dies war auch aufgrund der Retentionszeiten im GC zu erwarten.Es wurde weiter durch die IR-Spektren bestätigt.Beide Isomere wiesen BOHLMANN-Banden auf,lagen also in der trans-Form vor.Eine starke freie Hydroxylbande bei 3630 cm^{-1} für Isomer Y und eine intramolekulare Wasserstoffbrücken-Bande bei ca. 3500 cm^{-1} für Isomer X waren ein weiteres Indiz für die äquatoriale bzw. axiale Stellung der Hydroxylgruppe.

B K o n f i g u r a t i o n s z u o r d n u n g e n

1. Zuordnungen mithilfe des Chromatographie-Verhaltens

Gewisse Hinweise auf die Konfiguration der isomeren Basen ließen sich aus den Retentionszeiten im Gaschromatogramm erhalten. Bei der gaschromatographischen Trennung der 1-,2- und 3-Hydroxychinolizidine in ihre beiden Stereoisomere mit einer Säule gleicher Phase (Polyäthylenglycol 20 000) hatten AARON und Mitarbeiter [21] gefunden, daß die Isomere mit axialer Hydroxylgruppe jeweils die kürzeren Retentionszeiten besaßen als die äquatorialen Alkohole. Nach der These dieser Autoren sollen die relativen Retentionszeiten der Alkohole von Wasserstoffbrücken abhängen, die sie mit dem Polyäthylenglycol ausbilden. Bei axialer Stellung der Hydroxylgruppe treten aber innerhalb des Moleküls Wasserstoffbrücken zum Stickstoff auf, so daß die entsprechenden Verbindungen vom Polyäthylenglycol weniger stark festgehalten werden. In Analogie dazu war für die Isomere A und B des 1-Hydroxy-7-methylchinolizidins und die Isomere G und H des 1-Methyl-1-hydroxy-7-methylchinolizidins eine axiale Hydroxylgruppe anzunehmen.

Die gaschromatographische Trennung der verschiedenen Methylchinolizidin-cis-trans-Isomere unter ähnlichen Bedingungen zeigte, daß stets die Isomere mit axialer Methylgruppe zuerst eluiert wurden [22]. Entsprechend müßten bei gleicher Stellung der Hydroxylgruppe die Isomere A (vor B) und C (vor D), bzw. G (vor H) und J (vor K) eine axiale Methylgruppe aufweisen. Dies ist auch tatsächlich der Fall.

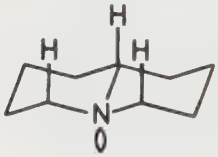
---

21) H.S.Aaron, G.E.Wicks u. C.P.Rader, J.org.Chemistry 29, 2248 (1964)

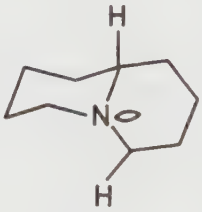
22) K.Schofield u. R.J.Wells, Austral.J.Chemistry 18, 1423 (1965)

2. Konfigurationsanalyse durch IR-Spektroskopie

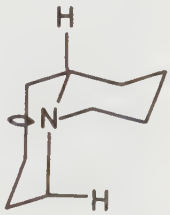
Die IR-Spektren erlauben,eine Entscheidung über die Art der Ringverknüpfung der Chinolizidine zu treffen.Nimmt man nur all-Sesselformen an,so existieren ein trans- (IXX) und zwei cis-Konformere (XX und XXI):



IXX



XX



XXI

	Hydroxylgruppe			BOHLMANN-Banden
	frei	intra-	inter-	
Isomer		molekular	molekular	(cm^{-1})
A		3526		2800,2765
B		3525		2800,2765
C	3623		3500-3100	2797,2748
D	3620		3500-3100	2793,2740
G		3505		2800,2768,2755
H		3515		2800,2775,2753
J	3600		3500-3100	2800,2750
K	3612		3500-3100	2797,2743

TAB.1 Daten der IR-Spektren (aufgenommen in Schwefelkohlenstoff).1-Hydroxy-7-methylchinolizidin:Isomer A-D, 1-Methyl-1-hydroxy-7-methylchinolizidin:Isomer G-K.

Die cis-Ringkonformation XXI scheidet für die Aminoalkohole aus,da kein Stereoisomer dieser Konformation eine intramolekulare Wasserstoffbrücke von der Hydroxylgruppe in 1-Stellung zum Stickstoff ausbilden kann,wie sie aber durch die Spektren verlangt wird.Eine Entscheidung zwischen Konformation

IXX und XX ist nach der von BOHLMANN [12] gefundenen Beziehung möglich, daß trans-Chinolizidine mit freiem Elektronenpaar eine charakteristische Bandengruppe im Bereich 2800-2700 cm^{-1} besitzen. Für das Auftreten dieser C-H-Valenzschwingungen werden mindestens zwei axiale C-H-Bindungen verantwortlich gemacht, die transplanar zum freien Elektronenpaar des benachbarten bicyclisch gebundenen Stickstoffatoms stehen. Alle untersuchten Aminoalkohole weisen eine solche Bandengruppe auf (vgl. TAB.1) und liegen demnach völlig oder überwiegend als trans-Chinolizidine vor.

Die IR-Spektren lassen auch eine eindeutige Zuordnung der Stellung der Hydroxylgruppe zu und erhärten dabei die Analogieschlüsse, die aufgrund der Retentionszeiten angestellt wurden. In verdünnter Schwefelkohlenstoff-Lösung zeigen die Isomere A und B, bzw. G und H keine Absorption in der freien Hydroxyl-Schwingungsregion bei ca. 3600 cm^{-1}. Dagegen ist eine einzelne Bande bei ca. 3500 cm^{-1} zu ersehen, deren Intensität und Lage durch weitere Verdünnung nicht beeinträchtigt wird. Das Ergebnis beweist die Existenz eines intramolekularen N-OH-Brückensystems. Wie Stereomodelle zeigen, kann sich ein solches nur bei axialer Stellung der Hydroxylgruppe ausbilden.

Die Isomere C und D, bzw. J und K lassen freie Hydroxylbanden bei 3620 cm^{-1} und eine breite assoziierte bei 3500-3100 cm^{-1} erkennen. Bei weiterer Verdünnung nimmt die relative Stärke dieser Bande ab und verschwindet bei hoher Verdünnung völlig. Dieses Verhalten ist typisch für eine intermolekulare Wasserstoffbrücke. Die Hydroxylgruppen dieser Isomere nehmen folglich die äquatoriale Lage ein. Eine Zuordnung aufgrund der C-O-Dehnungsschwingung [23], deren Bande im Bereich der Wellenzahlen 1070 bis 920 cm^{-1} erscheint, wobei man einen Axial- und einen Äquatorialbereich unterscheidet, konnte wegen zahlreicher anderer Banden in diesem Gebiet nicht vorgenommen werden.

---

23) G.Chiurdoglu, A.Cardon u. W.Masschelein, Bull.Soc.chem.belges 68, 388 (1959)

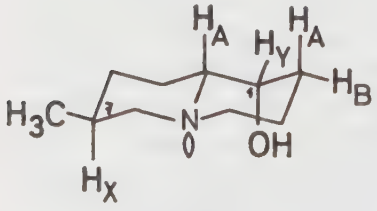
Zwar kann die betreffende Schwingung nach HÜCKEL und KURZ [24] von anderen dadurch unterschieden werden, daß sie mit Chlorwasserstoff durch die Bildung einer Oxoniumstruktur nach niederen Wellenzahlen verschoben wird, jedoch scheiterte dieses Verfahren an der Unlöslichkeit der Hydrochloride in den in Frage kommenden Lösungsmitteln.

3. Kernresonanzspektroskopische Konfigurationsanalyse +

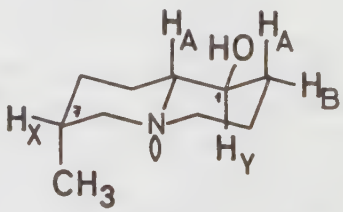
a) Freie Basen

Für die Klärung der Konfiguration schien nach bisherigen Erfahrungen die Kernresonanz-Spektroskopie die leistungsfähigste Methode zu sein. Als Kriterien für die Zuordnung der Aminoalkohole wurden bei den komplizierten NMR-Spektren die chemischen Verschiebungen, die Kopplungskonstanten und die Bandenbreiten der einzelnen Signale verwendet.

In Anlehnung an ausgedehnte Untersuchungen bei starren Cyclohexanen und Decalinen bekannter Struktur [25] kann angenommen werden, daß auch bei Chinolizidinen [7] die Banden axialer Protonen bei höherem Feld als die äquatorialer Protonen erscheinen. Dies Phänomen ist darauf zurückzuführen, daß die axialen Protonen durch den Ring und benachbarte ebenfalls axiale Protonen stärker abgeschirmt werden [26].



XXII



XXIII

Wie Figur XXII zeigt, wird das Signal der Methylgruppe am C-7

+ Herrn Dr. U. Scheidegger, Zürich, bin ich für die ausführliche Diskussion der Spektren besonders dankbar.

24) W. Hückel u. J. Kurz, Liebigs Ann. Chem. 645, 194 (1961)

25) A. C. Huitric, J. B. Carr, W. F. Trager u. B. J. Nist, Tetrahedron 19, 2145 (1963)

26) H. Feltkamp u. N. C. Franklin, Liebigs Ann. Chem. 683, 55 (1965)

durch das Proton H_Y in ein Dublett aufgespalten.Die Größe dieser Aufspaltung,die Kopplungskonstante J,kann als Indiz für die Lage der Methylgruppe herangezogen werden,wie zum Beispiel Untersuchungen an Dimethylcyclohexanen [27] gezeigt haben. Danach soll im allgemeinen die Kopplungskonstante einer axialen Methylgruppe größer sein als die einer entsprechenden äquatorialen.

Bei Kopplung mit mehreren benachbarten Protonen kann man sich mit der Messung der Bandenbreite BW begnügen,wenn das Signal keine Feinstruktur aufweist oder Überlappungen eintreten [28-29]. Die Bandenbreite kann als Summe der einzelnen Kopplungskonstanten angesehen werden,wobei die Kopplungen mit entfernteren Protonen vernachlässigt werden können.

	H_Y		CH_3 am C-7		CH_3 am C-1
Isomer	τ	BW (Hz)	τ	J (Hz)	τ
A	6.52	8	8.90	7,5	
B	6.47	8	9.17	5	
C	6.67	24	8.90	7,5	
D	6.71	23	9.15	5	
G			8.91	7,2	8.92
H			9.14	5,5	8.89
J			8.91	7,2	8.70
K			9.12	6	8.78

TAB.2 Freie Basen,Meßergebnisse der NMR-Spektren, aufgenommen in Deuterochloroform.

Die Figur XXII verdeutlicht ferner,daß die Bandenbreite des äquatorialen Protons H_Y am C-1 sich zusammensetzt aus zwei Kopplungskonstanten J_{ae} mit den axialen Protonen H_A und einer Kopplungskonstante J_{ee} mit dem äquatorialen Proton H_B.In Figur XXIII koppelt das axiale Proton H_Y mit zwei axialen

---

27) J.I.Musher, Spectrochim.Acta 16, 835 (1960)

28) F.A.L.Anet, J.Amer.chem.Soc. 84, 1053 (1962)

29) H.Feltkamp, N.C.Franklin, K.D.Thomas u. W.Brügel, Liebigs Ann.Chem. 683, 64 (1965)

Protonen H_A (= $2J_{aa}$) und ebenfalls mit dem äquatorialen H_B (=$1J_{ae}$).Die Werte von J_{aa},J_{ae} und J_{ee} differieren untereinander wegen der verschiedenen Winkel,die die Protonen miteinander bilden.In allen Fällen ist J_{aa} am größten und liegt zwischen 8 und 15 Hz, J_{ae} und J_{ee} variieren zwischen 2,5 und 4,5 Hz [30].Daraus folgt,daß die Bandenbreite eines axialen Protons H_Y bedeutend größer sein muß als die eines äquatorialen.

Betrachtet man unter diesen Voraussetzungen die in TAB.2 zusammengefaßten Daten,so ergibt sich daraus folgendes:

Bei den Isomeren A und B von VI ist das Signal des Protons H_Y im Vergleich zu C und D deutlich nach tieferem Feld verschoben (um 0,2ppm),d.h. H_Y nimmt bei A und B die äquatoriale und dementsprechend die Hydroxylgruppe die axiale Stellung ein.Die bedeutend kleinere Bandenbreite dieses Signals bei A und B,die für die äquatoriale Stellung von H_Y spricht, ist eine weitere Bestätigung dieser Zuordnung.Dies stimmt auch mit den IR-Befunden überein.

Über die chemische Verschiebung bei axial-äquatorial-Isomeren liegen je nach Substanzklasse einander nicht entsprechende Resultate vor.So absorbieren bei Methylcyclohexanolen [31] die äquatorialen Methylgruppen bei tieferem Feld.Dagegen fanden KATRITZKY und Mitarbeiter [7] bei den verschiedenen Methylchinolizidinen,die mit den synthetisierten Aminoalkoholen am besten vergleichbar sind,daß die Signale axialer Methylgruppen bei tieferem Feld auftraten als die der äquatorialen Isomere.

Gestützt wird diese Zuordnung durch die Größe der Kopplungskonstante,die über die chemische Verschiebung mit dem Proton am gleichen C-Atom zusammenhängt.Wie oben ausgeführt,zeigt ein höherer Wert der Kopplungskonstante der Methylgruppe eine axiale Stellung,ein niederer eine äquatoriale Fixierung der Methylgruppe an.

---

30) M.Karplus, J.Chem.Phys. 30, 11 (1959)

31) S.Brownstein u. R.Miller, J.org.Chemistry 24, 1886 (1959)

Da die Signale der Methylgruppe am C-1 bei den Isomeren G und H von XIII bei höherem Feld erscheinen, muß diese Methylgruppe äquatorial und die Hydroxylgruppe axial stehen, entsprechend umgekehrt sind die Verhältnisse bei den Isomeren J und K.

Dieselben Autoren zeigten, daß eine Festlegung der Ringverknüpfung, die bereits durch die IR-Spektren gegeben ist, aufgrund der NMR-Spektren im Gegensatz zu Decalinen und anderen gesättigten bicyclischen Systemen [32-33] nicht mit Sicherheit möglich ist.

Unter Berücksichtigung aller spektralen Befunde kann die sichere Zuordnung der einzelnen Isomere getroffen werden:

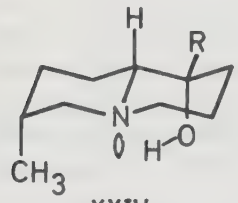
1-Hydroxy-7-methylchinolizidin (R = H)

A = t-1-Hydroxy-t-7-methylchinolizidin (XXIV)

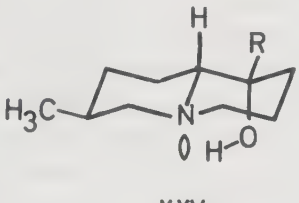
B = t-1-Hydroxy-c-7-methylchinolizidin (XXV)

C = c-1-Hydroxy-t-7-methylchinolizidin (XXVI)

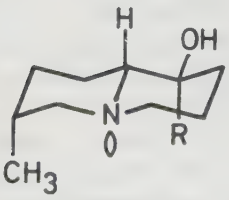
D = c-1-Hydroxy-c-7-methylchinolizidin (XXVII)



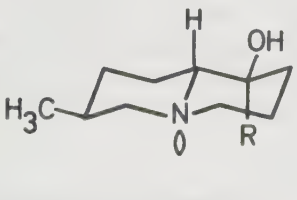
XXIV



XXV



XXVI



XXVII

32) J.I.Musher u. R.E.Richards, Proc.chem.Soc.(London) 1958, 230

33) W.B.Moniz u. J.A.Dixon, J.Amer.chem.Soc. 83, 1671 (1961)

1-Methyl-1-hydroxy-7-methylchinolizidin (R = CH_3)
G = c-1-Methyl-t-1-hydroxy-t-7-methylchinolizidin (XXIV)
H = c-1-Methyl-t-1-hydroxy-c-7-methylchinolizidin (XXV)
J = t-1-Methyl-c-1-hydroxy-t-7-methylchinolizidin (XXVI)
K = t-1-Methyl-c-1-hydroxy-c-7-methylchinolizidin (XXVII)
(c und t geben das cis-trans-Verhältnis der Substituenten bezogen auf das Wasserstoffatom am C-10 an.)

b) Protonisierte Basen

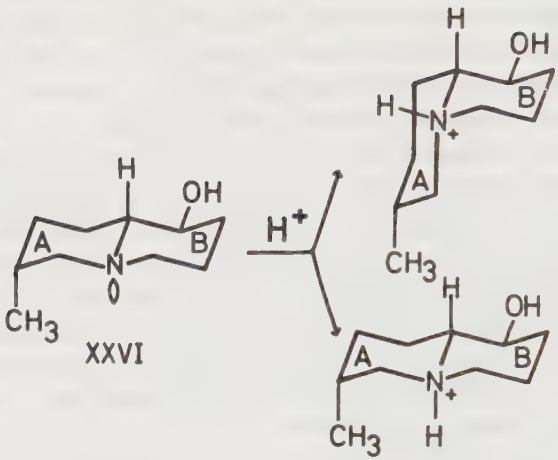
Es stellte sich nun die Frage,ob eine Beanspruchung des freien Elektronenpaares des Stickstoffs bei den Aminoalkoholen eine Veränderung der Ringverknüpfung oder der Stellung der Substituenten hervorruft,sei es durch die Lösung der bisher vorhandenen intramolekularen Wasserstoffbrücken,durch die Einführung einer positiven Ladung oder infolge der Raumerfüllung des Substituenten.

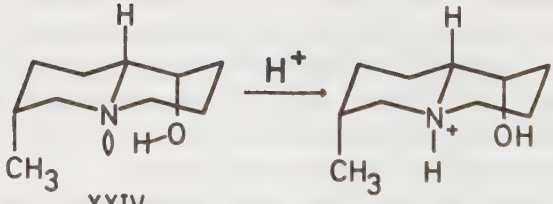
Freie	H_Y		CH_3 am C-7		CH_3 am C-1
Basen	τ	BW (Hz)	τ	J (Hz)	τ
A	6.21	9,5	8.83	7,5	
B	6.16	9,5	9.04	6	
C	6.52	27	8.85	7,3	
D	6.61	27	9.03	6	
H			9.04	5,5	8.73
K			9.07	6	8.68
Proton.					
A	5.96	8	8.82	7,5	
B	5.95	8	9.04	6,5	
C	6.31	27	a) 8.80	7	
			b) 8.95	6,5	
D	6.35	27	8.97	6,5	
H			9.01	6,5	8.68
K			8.97	6,5	8.63

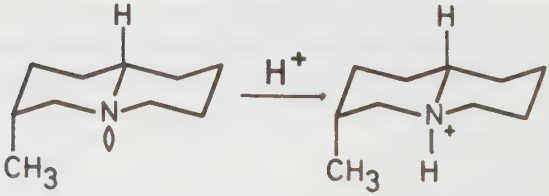
TAB.3 Freie und protonisierte Basen,Meßergebnisse der NMR-Spektren,aufgenommen in D_2O.

Die Protonisierung der Basen wurde hier durch Zusatz von Trifluoressigsäure zu einer Lösung der Aminoalkohole in D_2O erreicht.In der TAB.3 sind zum besseren Vergleich auch die freien

Basen gegenübergestellt, die zur Ausschaltung von Lösungsmitteleffekten ebenfalls in D_2O vermessen wurden. Von den Isomeren von XIII standen nur H(XXV) und K(XXVII) zur Verfügung.
Aus den Daten ist zu ersehen, daß jeweils innerhalb einer Serie keine Unterschiede auftreten, die nicht schon bei den freien Basen zu verzeichnen waren. Daraus folgt, daß sich an der Stellung der Hydroxyl- und der Methylgruppen nichts geändert hat.
Wenngleich ein Beweis für die Ringverknüpfung nicht erbracht werden kann, darf man doch annehmen, daß alle protonisierten Basen trans-verknüpft sind, d.h. dieselbe Konformation wie die freien Basen besitzen. Lediglich das Isomer C(XXVI) weist neben einem starken Methyldublett bei τ = 8.80 ein zweites, weit kleineres bei τ = 8.95 auf. Dies bedeutet aber, daß der Ring A zu einem geringen Teil umgeklappt ist, so daß die Methylgruppe in die energetisch günstigere äquatoriale Lage unter Durchschwingen des Stickstoffs kommt (s. Zeichnung folgende Seite).
Dieses Ergebnis macht deutlich, daß die Hydroxylgruppe keineswegs indifferent ist in bezug auf die Konformation von Systemen, die am Stickstoff substituiert sind. Die entsprechende Desoxyverbindung ergibt nämlich bei der Protonisierung keinerlei Übergang in die cis-verknüpfte Form. Demnach kann die Raumerfüllung der Methylgruppe und die 1,3-Wechselwirkung mit den Wasserstoffatomen am vierbindigen Stickstoff nicht allein für ein Umklappen verantwortlich gemacht werden.
Dies wird bestätigt durch die Protonisierung des Isomers A(XXIV), der im Vergleich zu XXVI die Hydroxylgruppe axial fixiert besitzt, bei dem aber kein Umklappen erfolgt. Damit müssen außer dem Faktor der Raumbeanspruchung von Substituenten noch polare Einflüsse eine entscheidende Rolle für die Konformation spielen.


H
OH
A
B
N
O
CH3
H+
XXVI
H
OH
A
B
N+
CH3
H

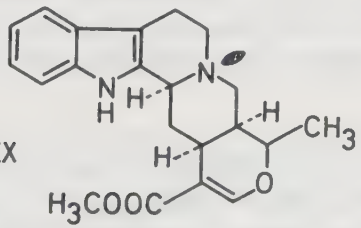

H
N
O
H
O
CH3
XXIV
H+
H
N+
OH
CH3
H


H
N
O
CH3
H+
H
N+
CH3
H

c) Methojodide

Bei den Decalinen war beobachtet worden, daß das Signal der angulären Methylgruppe in cis-Decalinen bei tieferem Feld als beim trans-verknüpften System erscheint [34].
KATRITZKY und Mitarbeiter [7] stellten bei NMR-Messungen an den Methojodiden der verschiedenen Methylchinolizidine fest, daß die N-CH_3-Gruppe cis-verknüpfter N-Methylchinolizidiniumsalze bei tieferem Feld absorbiert als in den entsprechenden trans-verknüpften. Etwa gleichzeitig konnte die Gültigkeit dieser Beziehung bei der stereochemischen Untersuchung von Alkaloiden des Tetrahydroserpentin-Typs mit trans-Chinolizidinsystemen bestätigt werden [35]. Bei axialer Stellung der Methylgruppe am C-19 (XXIX) klappt das trans-Chinolizidin bei der Quaternisierung mit Methyljodid in ein cis-Chinolizidinium-System um. Hiermit ist ein eindeutiges Kriterium für die Ringanordnung von Chinolizidinmethoverbindungen gegeben.

XXIX



Bei den Methylchinolizidinen gehen die Isomere mit axialem Substituenten bei der Quaternisierung teilweise, bei der Möglichkeit, einer 1,3-Wechselwirkung auszuweichen, sogar quantitativ in die cis-verknüpfte Form über.
Um Aussagen über die Struktur der Methojodide unserer Aminoalkohole machen zu können, wurden die NMR-Spektren aufgenommen. Dabei ergaben sich folgende Daten:

---

34) J.I.Musher, J.Amer.chem.Soc. 83, 1146 (1961)

35) M.Shanna u. J.D.Moss, J.Amer.chem.Soc. 84, 1740 (1962)

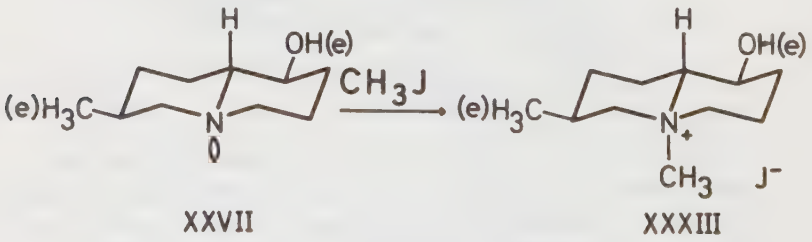
Isomer	H_Y τ	H_Y BW (Hz)	CH_3 am C-7 τ	CH_3 am C-7 J (Hz)	CH_3 am C-1 τ	N-CH_3 τ
A	5.34	13	8.58	6		6.38
B	5.52	13	8.62	6,5		6.38
C	5.34	27,5	8.57	6		6.32
D	5.75	27,5	8.60	6,5		6.54
H			8.64	6,5	8.30	6.38
K			a) 8.62	6,5	8.26	6.51
			b) 8.64	6,5	8.29	6.15

TAB.4 Methojodide, Meßergebnisse der NMR-Spektren, aufgenommen in D_2O.

Bei einer Interpretation der Werte lassen sich für die Methojodide der einzelnen Isomere von dem sekundären Aminoalkohol VI folgende Konformationen festlegen:

Methojodid von D

Das NMR-Spektrum bestätigt hier die theoretischen Überlegungen. Die energetisch günstige diäquatoriale Anordnung der beiden Substituenten in der Ausgangsbase läßt bei der Quaternisierung keine Veränderung der Ringverknüpfung erwarten.

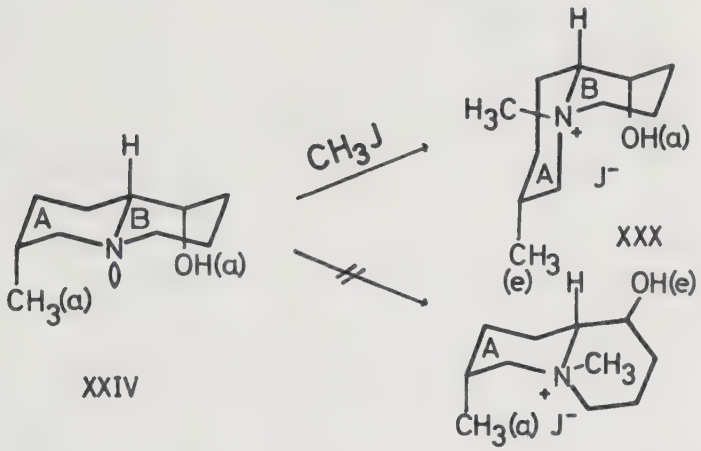


XXVII XXXIII

Das Signal der N-Methylgruppe bei hohem τ -Wert weist auf die trans-Verknüpfung der Ringe, die große Bandenbreite des HOC<u>H</u>-Protons zeigt die axiale Stellung des Protons und damit die äquatoriale der Hydroxylgruppe an, während die chemische Verschiebung und die Kopplungskonstante für eine äquatoriale Methylgruppe am C-7 sprechen.

Methojodid von A

Bei der Quaternisierung des Isomers A (XXIV) erfolgt,wie aus dem niedrigerem τ -Wert der N-Methylgruppe zu entnehmen ist,mit Sicherheit ein Übergang zu einem cis-verknüpften Chinolizidiniumsystem.Prinzipiell sind dafür zwei Möglichkeiten denkbar:

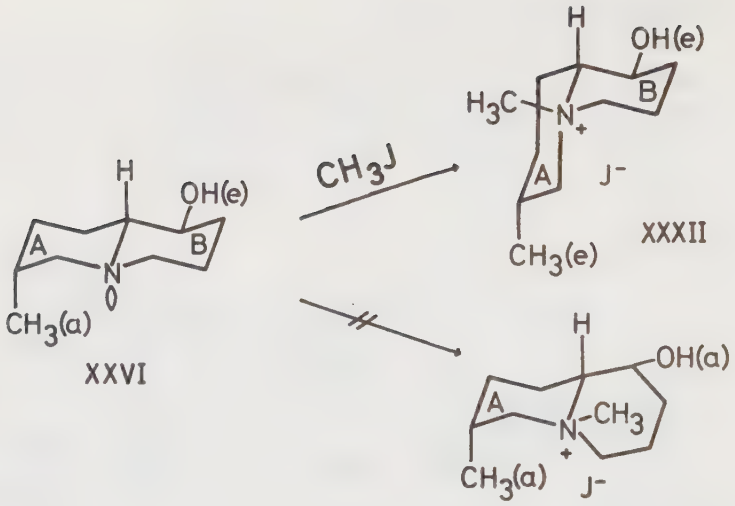


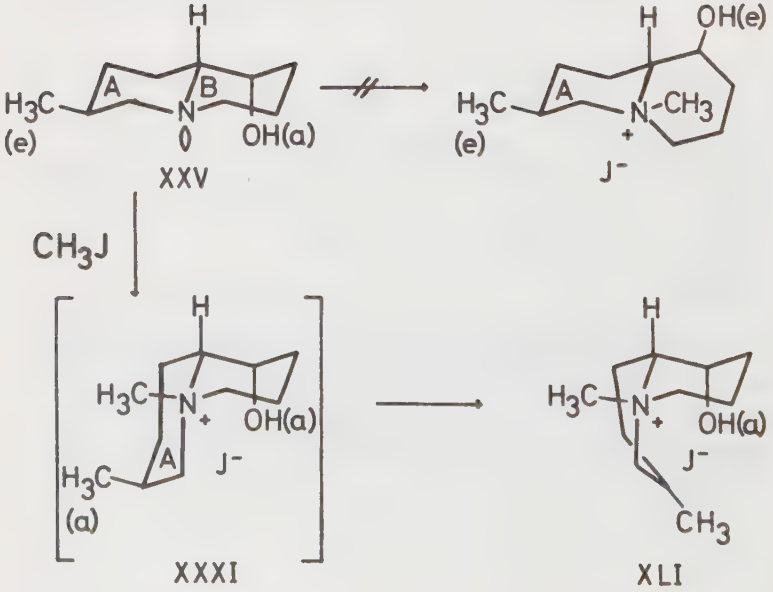
XXIV

Lediglich aufgrund der Raumbeanspruchung und ohne Berücksichtigung polarer Einflüsse ist die Konfiguration mit äquatorialer Methylgruppe am C-7 (XXX) zumindest bevorzugt und eher zu erwarten als die mit der räumlich kleineren Hydroxylgruppe in äquatorialer Stellung.Tatsächlich entsteht auch nur XXX,wie sich aus den NMR-Kriterien ersehen läßt.

Methojodid von C

Hier tritt bei der Quaternisierung ebenfalls ein Übergang in ein cis-Chinolizidinium-Derivat ein (s.Zeichn.folgende Seite). Von den beiden möglichen Konfigurationen ist aufgrund der NMR-Daten nur diese mit erhaltenem äquatorialen Hydroxyl und umgeklapptem Ring A,der das Methyl nun auch äquatorial trägt, entstanden.


H
OH(e)
A
B
N
O
CH3(a)
XXVI
CH3J
H3C
J-
CH3(e)
XXXII
OH(a)
CH3
CH3(a)


H
OH(e)
H3C
(e)
A
B
N
O
OH(a)
XXV
CH3J
J-
CH3
(a)
XXXI
XLI

Methojodid von B

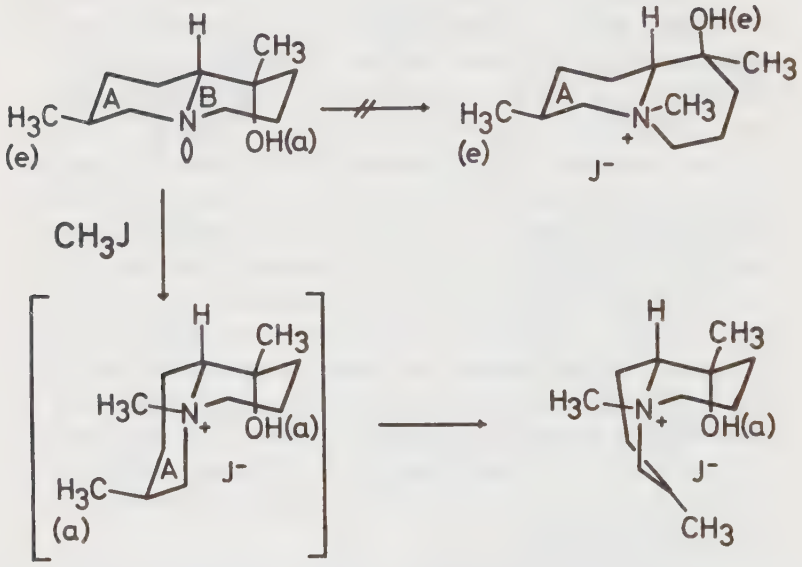
Die cis-Verknüpfung der Ringe nach Überführung in das Methojodid ist durch die Kernresonanz gesichert (s.Zeichn.vorige Seite,untere Hälfte).Überraschenderweise zeigt jedoch auch hier nicht der Ring B eine Inversion,was zu der sicherlich günstigsten Konformation mit zwei äquatorialen Substituenten geführt hätte,sondern Teil A.Dabei geht man allerdings bei dieser Betrachtung nur von der Raumerfüllung der Substituenten aus, ohne ihre polaren Einflüsse in Rechnung zu stellen.
Die Hydroxylgruppe besitzt aufgrund des NMR-Spektrums nach wie vor die axiale Lage und sichert damit den Erhalt von Ring B und gleichzeitig die Veränderung von A.Das hätte aber unter Beibehaltung der Sesselformen die Konsequenz,daß zusätzlich zur energetisch wenig günstigen,axialen Stellung der Methylgruppe eine 1,3-Wechselwirkung zwischen der Methylgruppe am C-7 und der N-Methylgruppe auftreten würde.Dies ist aber unwahrscheinlich,und die Kopplungskonstante und die chemische Verschiebung sprechen im Gegensatz dazu für eine etwa äquatoriale Stellung der Methylgruppe am C-7.Daraus folgt aber zwingend eine twist-Form des Ringes A,was später auch bewiesen werden konnte.

Bei den tertiären Aminoalkoholen konnten wegen der geringen Substanzmengen nur die Methojodide von zwei Isomeren kernresonanzspektroskopisch untersucht werden.

Methojodid von H

Der Ausgangsaminoalkohol entspricht dem Isomer B (XXV),und sein Methojodid zeigt für die N-Methylgruppe dieselbe chemische Verschiebung,so daß auch hier ein Umklappen in die cis-Form bei der Quaternisierung eingetreten ist.
Die Zuordnung der Hydroxylgruppe stößt hier auf Schwierigkeiten,da kein H_Y-Proton mehr vorhanden ist und die chemische Verschiebung der tertiären Methylgruppe keine Aussage zuläßt. Es ist jedoch einleuchtend,daß auch hier Ring B erhalten geblieben ist,zumal in diesem Fall die größte Gruppe,nämlich das tertiäre Methyl,bereits äquatorial steht und bei einem Umklappen des Ringes B in der Sesselform eine starke 1,3-Wechsel-

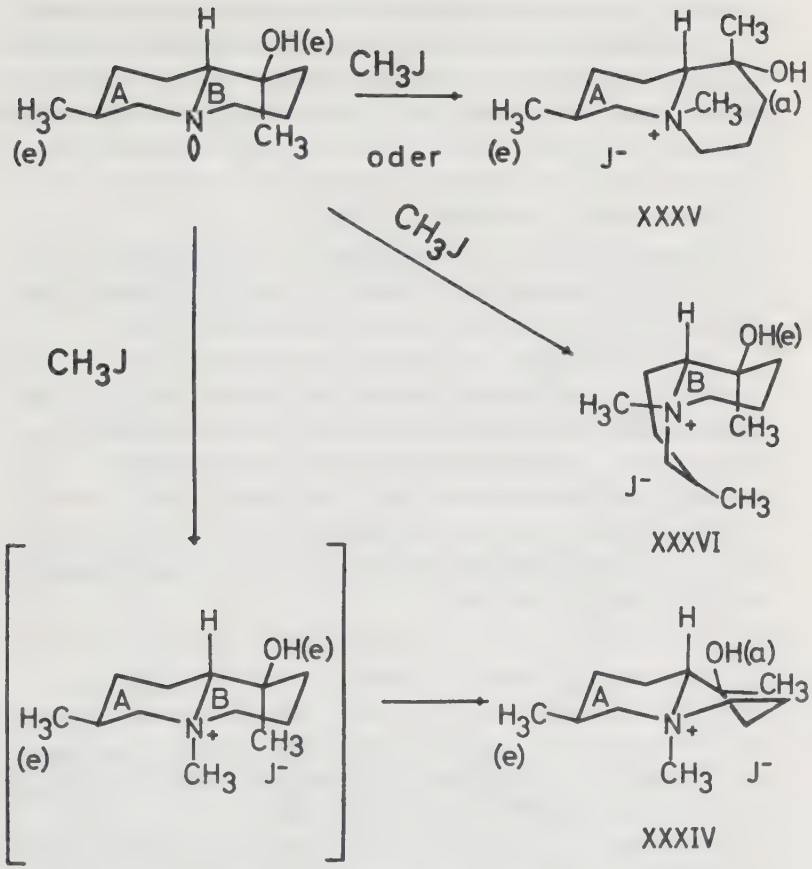
wirkung zwischen der N-Methyl- und der tertiären Methylgruppe auftreten würde, die selbst bei Übergang in eine twist-Form wegen der geminalen Hydroxylgruppe nicht völlig zu vermeiden wäre.



Tatsächlich erfolgt wie bei B-Methojodid eine Veränderung des Ringes A, der zur Vermeidung einer 1,3-Wechselwirkung in eine twist-Form mit etwa äquatorialer Methylgruppe übergeht. Dies wird nicht nur durch die entsprechende Kopplungskonstante und chemische Verschiebung, sondern auch durch die sehr große Ähnlichkeit der Spektren von B-Methojodid und H-Methojodid bestätigt.

Methojodid von K

Aufgrund des NMR-Spektrums liegt hier ein Gemisch zweier Methojodide vor, von denen eines eine trans-Chinolizidinium-Struktur aufweist, während das andere zum cis-verknüpften System umgeklappt ist.



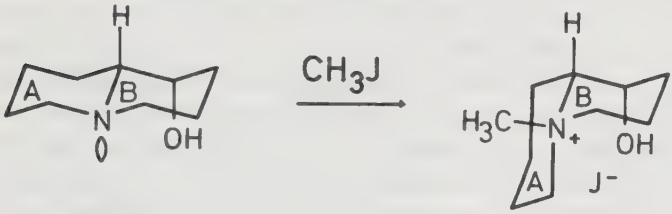
Bei der trans-Komponente dürfte der Ring B in einer twist-Form vorliegen (XXXIV). Dadurch wird wieder eine 1,3-Wechselwirkung der tertiären Methyl- und der N-Methylgruppe verhindert und die Hydroxylgruppe in eine annähernd axiale Lage gebracht, wodurch eine Anordnung erreicht wird, die nach den bisherigen Beispielen bevorzugt scheint. Allerdings kann dies durch die NMR-Spektren nicht gesichert werden, da eine Spinentkopplung nicht durchzuführen war.

Für die Konfiguration der cis-Verbindung läßt sich keine bindende Aussage machen. Klappt der Ring B um (XXXV), so haben wir zwar zwei äquatoriale C-Methylgruppen, aber eine 1,3-Wechselwirkung zwischen der axialen Hydroxyl- und der N-Methylgruppe, eine Anordnung, die zumindest nicht bevorzugt erscheint. Vielleicht etwas günstiger dürfte es sein, wenn der Ring A umklappt und getwistet vorliegt, denn dadurch würden alle Substituenten-Wechselwirkungen ausgeschaltet (XXXVI).

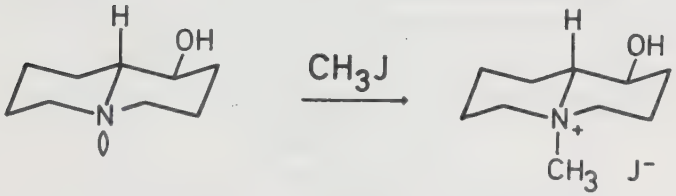
Aufgrund der Auswertung der NMR-Spektren bei den Methojodiden, insbesondere von B-Methojodid, kommt man zu der Vermutung, daß für die Konstellation zwei Faktoren wesentlich sind:
1) Bei einer axialen Anordnung der Hydroxylgruppe wird - wahrscheinlich von einer Dipol-Dipol-Wirkung herrührend - diejenige Konstellation vom Methojodid eingenommen, welche eine Annäherung des Hydroxyls an den positiv geladenen Stickstoff ohne 1,3-Wechselwirkung gestattet. D.h. , die Hydroxylgruppe tendiert zur offenen Seite des Ammoniumtetraeders.
2) Die sekundäre Methylgruppe weicht einer 1,3-Wechselwirkung mit der N-Methylgruppe aus.
Dem ersten Faktor dürfte die dominierende Stellung zukommen.

Ist diese Theorie richtig, so müßte ein axiales 1-Hydroxychinolizidin - also ohne eine stark raumfüllende Methylgruppe - als Methojodid allein aus polaren Gründen ebenfalls umklappen. Zur Klärung dieser Frage wurden die beiden Isomere des 1-Hydroxychinolizidins dargestellt und untersucht.
Die NMR-Spektren der freien Basen bestätigten die aufgrund der IR-Spektren getroffenen Zuordnungen. Das Isomer X (XXXVII) besitzt danach eine axiale Hydroxylgruppe (H_Y τ = 6.19, BW = 9,5Hz) und das Isomer Y (XXXIX) eine äquatoriale Funktion (H_Y τ = 6.66, BW = 27Hz). Bei der Protonisierung trat keine Änderung ein.
Das Signal der N-Methylgruppe zeigt, daß das Methojodid von X (XXXVIII) ausschließlich in der cis-Form (τ = 6.68) vorliegt, während das Methojodid von Y (XL) die trans-Chinolizidinium-Struktur (τ = 6.85) einnimmt. Da sich die Bandenbreite und die

chemische Verschiebung des H_Y-Protons der benachbarten Hydroxylgruppe in ihrer Relation nicht geändert haben, muß die Hydroxylgruppe ihre Stellung jeweils behalten und dementsprechend bei Methojodid X der Ring A - wie nach den bisherigen Ergebnissen zu erwarten - umgeklappt sein (XXXVIII).



XXXVII XXXVIII



XXXIX XL

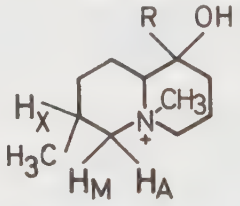
Zur Überprüfung des zweiten Faktors war eine Festlegung der Stellung der Methylgruppe am C-7 bei den Methojodiden von B und H notwendig.

Die Spektren beider Verbindungen zeigen ein auffälliges und gut aufgelöstes Triplett bei $\tau = 6.64$, bzw. $\tau = 6.66$, das einem Proton entspricht und in den anderen Spektren nicht zu finden war. Nach der chemischen Verschiebung zu urteilen, kann es sich dabei nur um ein dem Stickstoff benachbartes Proton handeln. Nun ist aber durch Untersuchungen von BOHLMANN und Mitarbeitern[36]

36) F.Bohlmann, D.Schumann u. C.Arndt, Tetrahedron Letters 31, 2705 (1965)

bekannt, daß solche α-Protonen beim trans-Chinolizidin je nachdem, ob sie axial oder äquatorial fixiert sind, aufgrund verschiedener Abschirmung Signale bei deutlich unterschiedlichem Feld geben. Eine Deutung für das Triplett wäre deshalb möglich, wenn angenommen wird, daß infolge der sterischen Hinderung der beiden Methylgruppen der Ring A nach dem Umklappen sich in eine twist-Form verdrillt, wobei die Methylgruppe am C-7 annähernd äquatorial zu stehen kommt.

Überträgt man dies auf die in Figur XLII eingezeichneten Protonen, so könnte das Triplett als das Signal des axialen Protons H_M verstanden werden, welches durch die Kopplung mit dem vicinalen, ebenfalls axialen Proton H_X und mit dem geminalen, äquatorialen Proton H_A aufgespalten wird. Sollte diese Kombination zutreffen, dann müßte die Einstrahlung einer zusätzlichen Frequenz am Zentrum des Methinprotons H_X entsprechende Veränderungen nach sich ziehen.



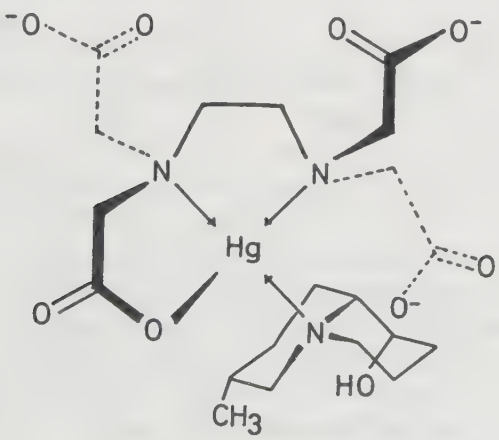
XLII

Diese Doppelresonanz-Untersuchungen gestalteten sich recht schwierig, da das zu bestrahlende Proton wegen der Aufspaltung durch sieben Nachbarprotonen sehr breit ist (ca. 45-50 Hz), so daß eine totale Entkopplung durch das Gerät nicht zu bewältigen war. Trotzdem ist das Ergebnis eindeutig. Die Einstrahlung in das Zentrum von H_X bewirkt, daß das Methyldublett zusammenfällt und gleichzeitig von dem Triplett nur noch das AB-System von H_A und H_M übrigbleibt. Die eliminierte Kopplung J_{MX} beträgt etwa 12 Hz und kann somit nur eine trans-diaxiale Kopplung (J_{aa}) darstellen. Damit ist aber die äquatoriale Lage der Methylgruppe am C-7 und folglich auch die twist-Konformation XLI für die beiden Methojodide von B und H bewiesen.

C Quecksilber(II)-ÄDTA - D e h y d r i e r u n g d e r A m i n o a l k o h o l e

Werden die Kernresonanzergebnisse von den 1-Hydroxy-7-methyl-chinolizidinen,den Salzen und den Methojodiden auf das Sabadilla-Alkamin Cevin übertragen,so ist verständlich,daß auch hier in protonisiertem Zustand noch ein trans-verknüpftes Chinolizidinsystem vorliegt,entsprechend dem protonisierten Aminoalkohol A.Dies wird durch die Röntgenstrukturanalyse von Cevinhydrojodid [37] bestätigt.

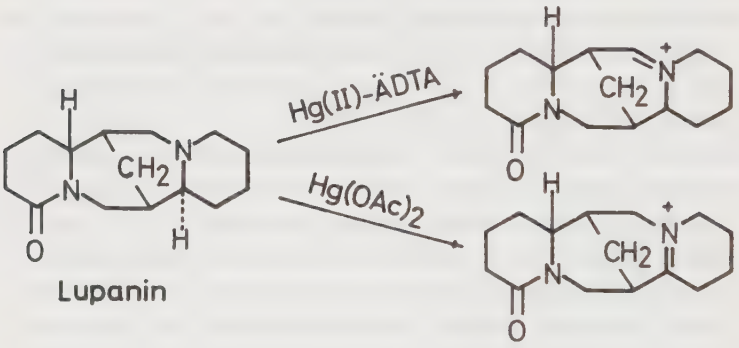
Im Hinblick auf die Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung heißt dies aber,daß keineswegs das Arbeiten in saurer Lösung,wie es in der praktischen Ausführung geschieht,für ein Umklappen des Chinolizidinsystems verantwortlich sein kann.Weiterhin ist bekannt,daß zumindest Quecksilberbromid einen Δ G-Wert$\sim$0 hat[38], so daß auch ein einfacher Quecksilberkomplex als Grund für eine Inversion ausscheidet.Dagegen dürfte der Komplex des Quecksilber(II)-ÄDTA mindestens eine Raumerfüllung besitzen, die gleich oder größer als die einer Methylgruppe ist.



37) W.T.Eeles, Tetrahedron Letters 1960, 24

38) M.Hanack, Conformation Theory S.104 Verl.Academic Press New York und London 1965

Einen Hinweis auf diesen Unterschied gibt eine Arbeit von WIEWIOROWSKI und Mitarbeitern [39], die beim Lupanin unterschiedliche Ergebnisse je nach Dehydrierung mit Quecksilber(II)-acetat allein oder unter Zusatz von ÄDTA erhielten.



Die von diesen Autoren geäußerte Ansicht, daß die Angriffsrichtung von dem polaren Charakter des ÄDTA-Komplexes herrührt, ist wenig wahrscheinlich und trifft in unserem Fall sicher nicht zu.

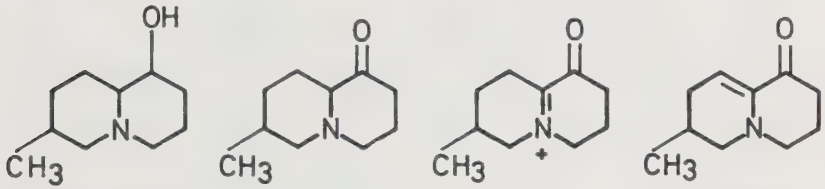
Es stellte sich nun die Frage, ob die dargestellten Aminoalkohole VI und XIII ebenfalls Lactame bei der Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung liefern.

Die Isolierung und der Nachweis der Dehydrierungsprodukte bereitete bei allen Isomeren große Schwierigkeiten. Denn einmal sind bereits die Ausgangssubstanzen - besonders in Lösung - instabil und dürften sich bei längerem Erwärmen noch weiter zersetzen, zum anderen sind die Reaktionsprodukte so empfindlich, daß sie nach wenigen Stunden kaum noch nachgewiesen werden können, da sie zum größten Teil in andere Verbindungen übergegangen, bzw. polymerisiert sind. Die Aminoalkohole waren demnach für die Dehydrierung wenig geeignet.

---

39) M.Wiewiorowski, O.E.Edwards u. M.D.Bratek-Wiewiorowska, Canad.J.Chem. 45, 1447 (1967)

Bei der Dehydrierung von Isomer A unter den üblichen Bedingungen (100°,eine Stunde, 8 Oxydationsäquivalente) konnten mit DC vier neue Flecke nachgewiesen werden.Keiner dieser Stoffe zeigte jedoch nach grober Trennung über eine Säule im IR-Spektrum eine Lactambande.In weiteren Versuchen unter milderen Bedingungen erhielt man nach dem DC nur zwei neue Stoffe a und b,die säulenchromatographisch getrennt wurden.Beide Stoffe ergaben im IR-Spektrum eine Carbonylbande bei 1710 cm^{-1},keine BOHLMANN-Banden,aber auch keine eindeutige Lactambande, b wies weiterhin eine Hydroxylbande auf.
Zur näheren Klärung wurden beide Substanzen gaschromatographisch von Abbauprodukten abgetrennt und in einem angeschlossenen Massenspektrometer ihre Massenspektren aufgenommen [+]. a zeigte einen Molekülpeak bei 165, b bei 183.Demnach konnte es sich bei a um ein einfach ungesättigtes 1-Oxochinolizidin handeln,das durch unspezifische Oxydation,Dehydrierung zur Imoniumverbindung und Verschiebung der Doppelbindung entstanden sein könnte:



MG 169 MG 165 XLIII

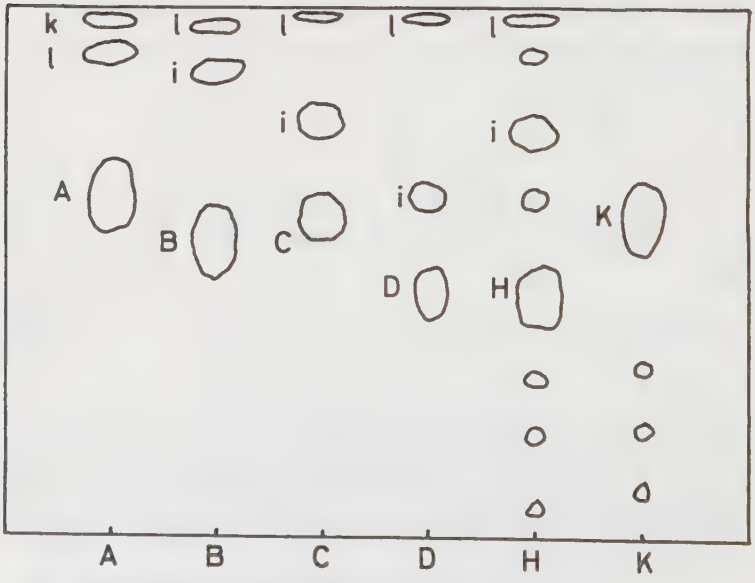
Das Molekulargewicht von 183 für b ließ sich mit den Daten des IR-Spektrums nicht in Übereinstimmung bringen,andererseits entsprach es genau dem für das erwartete Hydroxylactam berechneten Wert.Es wurde daher eine nachträgliche Oxydation für möglich

---

[+] Herrn Prof.Dr.E.Bayer,Chem.Institut Tübingen,bin ich zu außerordentlichem Dank verpflichtet für die Möglichkeit, diese Spektren aufzunehmen,ferner für die Bereitstellung eines Gaschromatographen zur präparativen Trennung eines Teils der Modellsubstanzen.

gehalten.Deshalb wurde b aus dem Dehydrierungsgemisch durch Quaternisierung aller basischen Stoffe,also von Isomer A und Keton XLIII,mit Methyljodid abgetrennt.Das Massenspektrum zeigte wiederum einen Molekülpeak bei 183 und das IR-Spektrum außer einer Hydroxylbande nunmehr eine deutliche Lactamcarbonylbande bei 1620 cm^{-1}.

Bei der vergleichenden Dehydrierung von A,B,C,D und H,K waren bei B und H die niedrigsten Dehydrierungsraten zu beobachten. Nach dem bei A geschilderten Verfahren ließ sich bei B und C ein Hydroxylactam nachweisen.Wider Erwarten erhielt man auch bei D eine nicht quaternisierbare Substanz,die im IR-Spektrum eine Lactambande besaß.Das GC ließ zwei etwa gleich große Peaks erkennen,denen jeweils das Molekulargewicht 183 im Massenspektrum zukam.

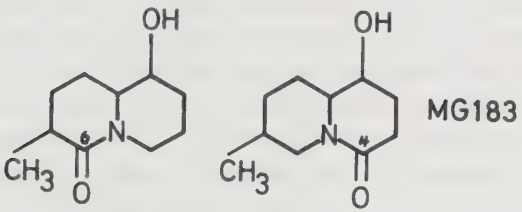


DC der Dehydrierungsprodukte
(k= Keton, l=Lactam, i=Imoniumverb.?)

Von den beiden für die Dehydrierung zur Verfügung stehenden Isomeren von XIII konnte bei H die Bildung eines Hydroxylactams mit dem Molekulargewicht 197 nachgewiesen werden,nicht jedoch bei K.

Außer A und K zeigten alle Isomere im DC noch eine mit Methyljodid quaternisierbare Base,die bei C, D und H das Lactam überwog.Ihre Identität wurde nicht weiter untersucht,vielleicht ist es die entsprechende Imoniumverbindung.

Beim Vergleich der Massenspektren [+] fällt auf,daß die Spektren von A und B,bzw. C und einem von D fast völlig identisch sind. Es soll hier mit Vorbehalten versucht werden,den Massenabbau der Lactame von B und C in groben Zügen zu deuten [40-41],um eventuell Hinweise dafür zu bekommen,ob sich die Lactamcarbonylgruppe am C-4 oder am C-6 befindet (XLIV und VL).



Das komplizierte Massenspektrum von Lactam B (s.S.42-44) zeigt die Eliminierung der Hydroxylgruppe (m/e 166),daneben wird auch leicht die Methylgruppe am C-7 abgespalten (m/e 168).Eine weitere Abbaumöglichkeit besteht darin,daß das Lactamcarbonyl aus dem Ring A gesprengt wird,der sich zu einem Fünfring schließt und anschließend unter Abgabe eines Wasserstoffatoms stabilisiert (m/e 155 und 154).Das Bruchstück m/e 155 kann die Methylgruppe

---

[+] Herrn Dr.J.Heiß,Chem.Institut Tübingen,danke ich für die Diskussion der Spektren.

40) G.Spitteler, Massenspektrometrische Strukturanalyse org.Verbindungen Verl.Chemie Weinheim 1966

41) C.Brunée u. H.Voshage, Massenspektrometrie, Verl.K.Thiemig München 1964

verlieren (m/e 140).Auch kann es am Ring B unter Verlust von C_2H_4 weiter abgebaut werden.Der Ring B geht dabei in einen Vierring über (m/e 127),der sich ebenfalls durch Abgabe eines Wasserstoffatoms stabilisiert (m/e 126).Außerdem ist die Abspaltung der Methylgruppe möglich (m/e 112).Von Decalinen weiß man,daß Spaltungen bevorzugt an Bindungen auftreten,die von den Brücken-C-atomen ausgehen [42].Dies wäre beim völligen Abbau des Ringes B, ausgehend vom Bruchstück m/e 168 oder m/e 155 zu m/e 96 oder m/e 84 unter Abspaltung von 72 bzw. 71 Masseeinheiten, der Fall.

Der Abbau von Lactam A dürfte weitgehend diesem Schema entsprechen,denn das Spektrum ist außer einem zusätzlichen Peak m/e 167 gleich.

Der Hauptabbau von Lactam C,dessen Massenspektrum einfacher ist, beginnt damit,daß die Hydroxylgruppe zusammen mit dem Wasserstoffatom am C-10 als H_2O abgespalten wird (m/e 165).Dies ist ein charakteristischer Unterschied gegenüber Lactam B und deutet auf die räumliche Nachbarschaft der äquatorialen Hydroxylgruppe mit dem Wasserstoffatom am C-10 hin,die bei der axialen Stellung derselben Funktion im Lactam B nicht gegeben ist.Das Bruchstück m/e 165 kann nach Abgabe eines Wasserstoffatoms (m/e 164) und des Lactamcarbonyls das Teilstück m/e 136 ergeben.Weit eher wird aber die Methylgruppe am C-7 abgespalten (m/e 150),wie die Größe des Peaks zeigt.Hierauf folgt die Eliminierung des Lactamcarbonyls (m/e 122),wobei Ring A wieder einen Fünfring bildet, und der völlige Abbau des Ringes B über m/e 95 nach dem sicher sehr stabilen m/e 67.

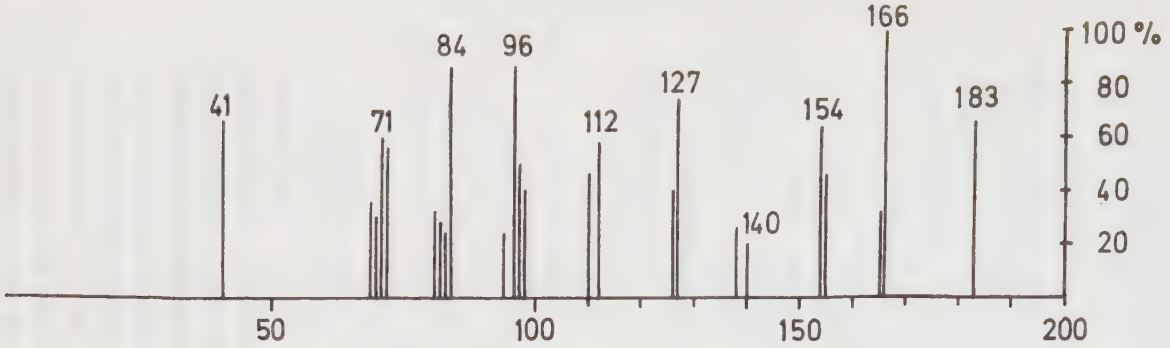
Aufgrund der nahezu gleichen Massenspektren wird der Abbau eines der beiden Lactame von D diesem Schema folgen.Die Abbaufolge des zweiten Lactams,das im Spektrum eine Reihe gleicher Peaks aufweist,war nicht eindeutig zu formulieren.

Mit der gebotenen Vorsicht kann aus den Abbauschemata gefolgert werden,daß bei den Lactamen A,B und C die Carbonylfunktion

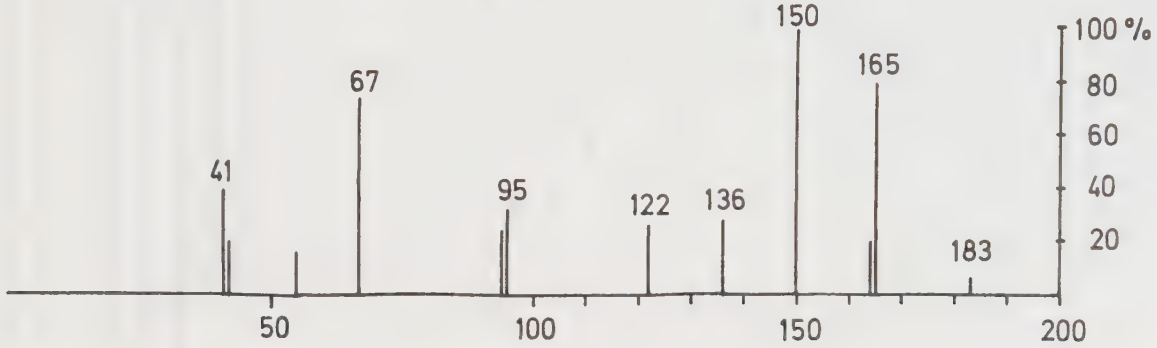
---

42) G.Spitteler u. M.Spitteler-Friedmann, Angew.Chem. 77, 399 (1965)

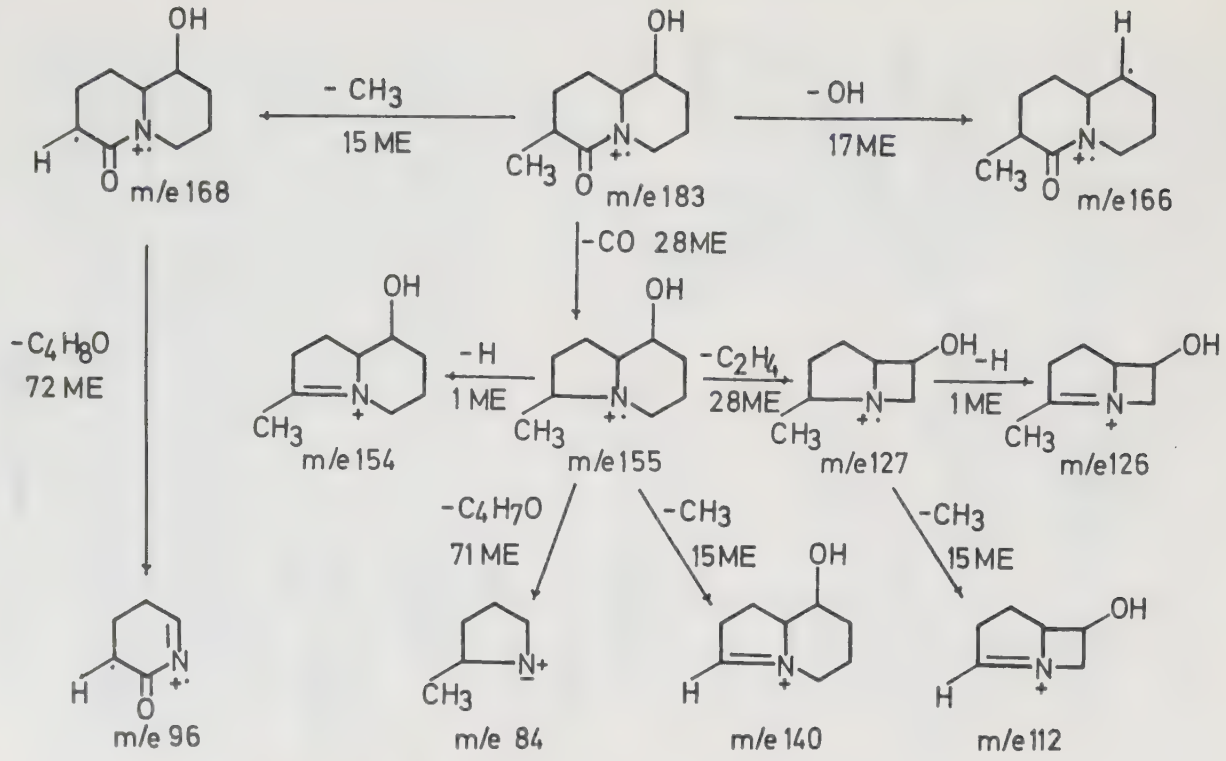
am C-6 steht.Das dürfte auch für eines der Lactame von D zutreffen,während es sich bei dem zweiten um ein Stellungsisomer mit der Carbonylgruppe am C-4 oder um ein cis-trans-Isomer handeln kann.
Die Bildung des Ketons XLIII bei Isomer A und der beiden Lactame von Isomer D zeigt,daß zwar die Dehydrierung des Hydroxychinolizidinsystems mit Quecksilber(II)-ÄDTA unter stereospezifischen Bedingungen vor sich geht,aber bei extrem labilem Substrat darüberhinaus eine Oxydationswirkung des Reagenzes beobachtet werden kann.



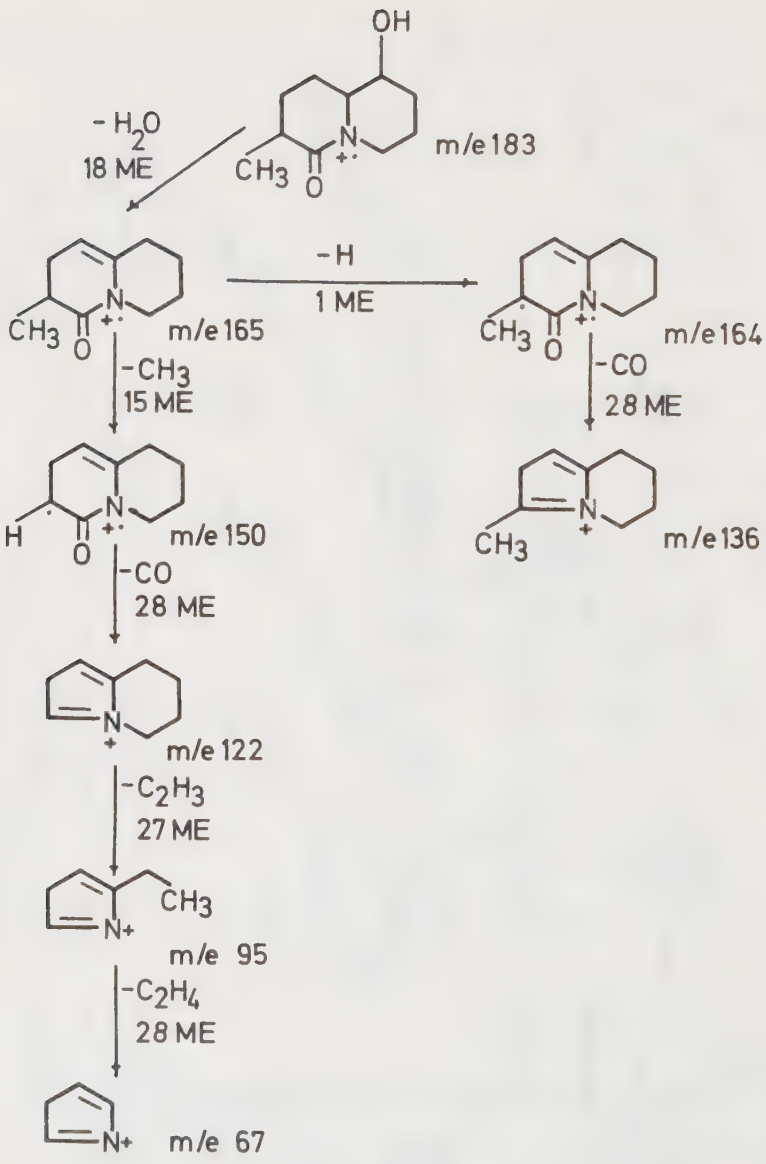
Lactam B Massenspektrum



Lactam C Massenspektrum



Lactam B Massenabbau

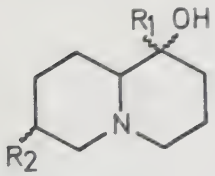


Lactam C Massenabbau

Zusammenfassung

Nach Kernresonanzmessungen liegt die Chinolizidin-Partialstruktur des Sabadilla-Alkamins Cevin in der trans-verknüpften Form vor. Die bisherigen Ergebnisse der Dehydrierung mit Quecksilber(II)-acetat unter Zusatz von Dinatriumäthylendiamintetraacetat lassen sich aber nur durch eine Reaktionsfolge aus einem cis-Chinolizidin-System erklären. Deshalb wurde ein Umklappen des trans-Chinolizidins in die cis-Form angenommen, die entweder bei der Salzbildung oder bei der N-Mercurierung zu postulieren ist.

Zur experimentellen Überprüfung dieser Hypothese wurden in der vorliegenden Arbeit auf verschiedenen Synthesewegen die isomeren 1-Hydroxychinolizidine, 1-Hydroxy-7-methylchinolizidine und 1-Methyl-1-hydroxy-7-methylchinolizidine dargestellt und getrennt.



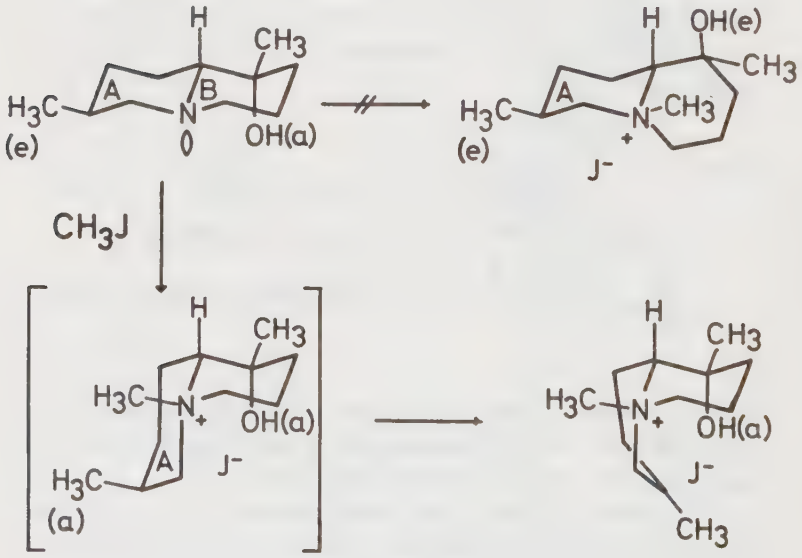
$R_1 = H,\ R_2 = H$ XVIII

$R_1 = H,\ R_2 = CH_3$ VI

$R_1 = CH_3, R_2 = CH_3$ XIII

Die Zuordnung der Basen wurde durch ihr chromatographisches Verhalten, die IR- und NMR-Spektren eindeutig möglich. Sie liegen durchgehend in der trans-Chinolizidin-Form vor.
Bei der Protonisierung bleibt diese Verknüpfung im allgemeinen erhalten, und nur in einem Falle kommt es zu einer teilweisen Inversion zum cis-Chinolizidiniumsalz.
Die Quaternisierung der Basen mit nur äquatorialen Substituenten zeigt keine Änderung der Ringverknüpfung. Dagegen führt die Einwirkung von Methyljodid auf Aminoalkohole mit axialständiger 7-Methylgruppe zu cis-Chinolizidinen mit umgeklapptem Ring A, also äquatorialer Methylgruppe. Hierbei könnte die Verknüpfungsänderung durch die energetisch günstigere Lage der Methylgruppe motiviert werden.

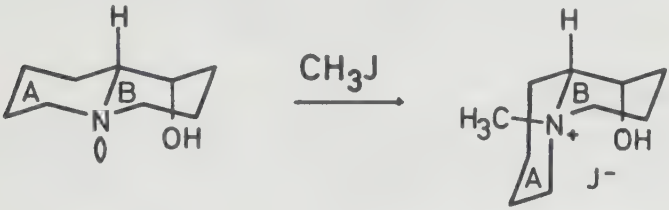
Überraschenderweise zeigte es sich aber, daß die entsprechenden Verbindungen mit äquatorialer 7-Methyl- und axialer Hydroxylgruppe ebenfalls in die cis-Chinolizidin-Form übergehen, wobei nicht etwa der Ring B unter Bildung einer äquatorialen Hydroxylgruppe umklappt, sondern der Teil A. Das hätte bei Annahme einer all-Sesselform die Entstehung einer 1,3-Wechselwirkung zwischen der N-Methylgruppe und der jetzt axial stehenden 7-Methylgruppe zur Folge. Daher war ein Ausweichen in die twist-Form wahrscheinlich, was auch durch NMR-Doppelresonanz-Experimente bewiesen werden konnte.



Aus den gesamten spektroskopischen Befunden scheinen für die Konstellation der Methojodide zwei Faktoren ausschlaggebend:
1) Bei axialer Stellung der Hydroxylgruppe ergibt die Quaternisierung die Konformation, bei der die Hydroxylgruppe unter Vermeidung einer 1,3-Wechselwirkung zur freien Seite des quartären Stickstoffs steht.

2) Bei einer 1,3-Wechselwirkung der 7-Methyl- und der N-Methylgruppe wird die Sesselform nicht mehr aufrecht erhalten.

Insgesamt spielt also offensichtlich die Raumerfüllung von Substituenten nicht die dominierende Rolle, sondern polare Einflüsse. Ist diese Annahme richtig, so muß das einfache 1-Hydroxychinolizidin mit axialer Hydroxylgruppe bei der Quaternisierung ebenfalls in die cis-Chinolizidin-Form umklappen. Das NMR-Spektrum beweist dies tatsächlich und bestätigt diese These.



XXXVII XXXVIII

Im Hinblick auf die Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung ergeben sich daraus folgende Konsequenzen: Der Wechsel von der trans-Form des Chinolizidins in die cis-Verknüpfung geschieht nicht allein durch das Arbeiten in saurem Milieu. Dagegen ist die Raumerfüllung des Quecksilber(II)-ÄDTA-Komplexes größer als die einer Methylgruppe, so daß mit Sicherheit angenommen werden kann, daß in der ersten Stufe der Dehydrierung bei der Bildung des Quecksilber(II)-ÄDTA-Amin-Komplexes der Übergang in ein cis-Chinolizidin erfolgt.

Wegen der außerordentlichen Empfindlichkeit waren die synthetisierten Aminoalkohole als Modellsubstanzen für Dehydrierungen nicht sehr geeignet. Trotz unspezifischen Oxydationsreaktionen, die z.T. schon durch Luftsauerstoff eintreten, konnte bei der Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung in jedem Fall das erwartete Lactam durch IR- und Massenspektren nachgewiesen werden, wobei die Stellung der Lactamcarbonylgruppe wahrscheinlich am C-6 sein dürfte.

E X P E R I M E N T E L L E R T E I L

Schmelzpunkte:
Die Schmelzpunkte wurden mit dem Kofler - Schmelzpukts-Mikroskop ermittelt und unkorrigiert angegeben.

Die Elementaranalysen wurden in den Mikroanalytischen Laboratorien I.Betz,Kronach/Ofr. und des Pharmazeutisch-chemischen Institutes Tübingen ausgeführt.

Brechungsindices:
Die Brechungsindices, n_D^{20}, wurden mit einem Abbé-Refraktometer der Fa.Zeiss-Opton gemessen.Die Angabe der vierten Dezimalen ist als unsicher zu betrachten.

IR-Spektroskopie:
Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte im Beckman IR-Spectro-photometer Modell IR 8.

Kernresonanzspektroskopie:
Die Kernresonanzspektren wurden mit einem Varian-HA-100-Gerät aufgenommen.

Dünnschichtchromatographie:
Es wurden Platten der Größe 20 x 20 cm verwendet.Die Beschich-tung der Platten erfolgte mit einem Streichgerät der Firma Desaga.Die gestrichenen Platten wurden nach Lufttrocknung eine Std. im Trockenschrank bei 110° aktiviert und nach dem Abkühlen im Exsiccator aufbewahrt.
Die Substanzen wurden 1,5 cm vom unteren Plattenrand entfernt im Abstand von 1-2 cm aufgetragen.Die Platten wurden nach dem Entwickeln an der Luft getrocknet.

Darstellung der Modellsubstanzen

1. 1-Hydroxy-7-methylchinolizidine

a) Synthese

1.Stufe: 2-Brom-5-methylpyridin (II).Nach MARIELLA und KVINGE[43] wurden in einem 2l-Dreihalskolben,der mit einem Rührer und einem Kältethermometer versehen war,230 ml 48proz. Bromwasserstoffsäure gegeben.Nachdem man auf -10° abgekühlt hatte,gab man portionsweise 50 g 2-Amino-5-methylpyridin (I) unter Rühren zu. Die Temperatur wurde unter 0° gehalten,während 70 ml Brom in eineinhalb Std. zugefügt wurden.Der Kolbeninhalt wurde zäh,und es bildete sich ein voluminöser roter Stoff.Eine Lösung von 80 g Natriumnitrit in 150 ml Wasser wurde innerhalb von zwei Std. zugegeben.Man rührte danach noch eine halbe Std. und tropfte dann 175 g Natriumhydroxid in 250 ml Wasser gelöst zu,wobei man die Temperatur unter 20° hielt.Nachdem die Suspension fast farblos war,wurde sie viermal mit je 250 ml Äther extrahiert,die Auszüge über Kaliumhydroxid getrocknet,der Äther entfernt und der Rückstand i. Vac. destilliert.
$Sdp._{12}$:95°(Lit.[44]:$Sdp._{12}$:95,5-96,5°);Schmp.:47°(Lit.:47,5°); Ausbeute: 74 g (93% d. Th.).

2.Stufe: 2-Cyano-5-methylpyridin (III).74 g II und 37 g Kupfer-(I)-cyanid wurden gut verrieben und in einem Destillierkolben über einer schwachen Flamme vorsichtig erwärmt,bis eine kräftige Reaktion begann.Sobald diese nachgelassen hatte,wurde i. Vac. in einen Schwertkolben destilliert.Durch Umkristallisieren aus Ligroin erhielt man farblose Nadeln.
$Sdp._{8}$:113°(Lit.[7]:$Sdp._{20}$:134-136°);Schmp.:76-77°(Lit.:77°); Ausbeute: 35 g (69% d. Th.).

$C_7H_6N_2$	(118,1)	Ber.:	C 71,16 H 5,12 N 23,72
		Gef.:	C 71,29 H 5,36 N 23,64

3.Stufe: 2-(3'-Äthoxybutyryl-)-5-methylpyridin (IV)
3-Äthoxypropylbromid[45]:Eine Lösung von 100 g 3-Äthoxypropanol

---

43) R.P.Mariella u. V.Kvinge, J.Amer.chem.Soc. 70,3126(1947)
44) N.Y.Leonard u. B.L.Ryder, J.org.Chemistry 18,598(1953)
45) R.F.Brown u. N.M.van Gulick, J.Amer.chem.Soc. 77,1079(1954)

und 20 ml Pyridin wurden innerhalb von zwei Std. langsam unter Rühren zu 36 ml Phosphortribromid gegeben.Dabei wurde mit Eis gekühlt.Die Mischung wurde anschließend eine Std. auf 75° erwärmt.Nach dem Abkühlen wurde die flüssige Phase von den Pyridinsalzen dekantiert,die mit Benzol ausgewaschen wurden. Die vereinigten Lösungen wurden nacheinander mit Wasser und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung behandelt,über Calciumchlorid getrocknet und fraktioniert destilliert.Die Fraktion bei 135-155° wurde gesammelt und leicht sauer gefunden. Sie wurde nochmals mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und destilliert.

$Sdp._{756}$:145-155°; Ausbeute: 110 g (68% d. Th.).

Aus 102 g 3-Äthoxypropylbromid in 300 ml abs. Äther wurde ein Grignardreagens bereitet,in das man eine Lösung von 35 g III in 500 ml abs. Äther innerhalb einer halben Stunde tropfte.Dabei wurde die Temperatur auf -10° gehalten.Die Mischung wurde drei Std. am Rückfluß erhitzt,in Eis gekühlt und mit Wasser zersetzt. Die Lösung,die man durch Zusatz von 4n-HCl erhielt,wurde zwei Std. auf dem Wasserbad erhitzt,alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert.Nach Trocknung und Entfernung des Lösungsmittels wurde i. Vac. destilliert.

$Sdp._{0,07-0,1}$:110-113°(Lit. [7]):$Sdp._{0,8}$:122-125°);Ausbeute: 46 g (74% d. Th.).

4.Stufe: 1,2,3,4-Tetrahydro-1-oxo-7-methylchinoliziniumbromid (V). 46 g IV und 200 ml 48proz. Bromwasserstoffsäure wurden zwei Std. am Rückfluß gekocht.Die Lösung wurde unter vermindertem Druck konzentriert.Der Rückstand wurde in 100 ml Wasser gelöst und tropfenweise mit gesättigter Kaliumcarbonatlösung versetzt, wobei nach jeder Zugabe mit Chloroform extrahiert wurde,bis die wäßrige Schicht gerade alkalisch reagierte.Der Chloroformauszug wurde wenige Min. über Magnesiumsulfat getrocknet,filtriert und zwei Std. am Rückfluß erhitzt.Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand aus Äthanol/Äthylacetat umkristallisiert.

Schmp.:186-187°(Lit. [7]):186-187,5°);Ausbeute: 36 g (67% d. Th.).

$C_{10}H_{12}NOBr$ (242,1) Ber.: C 49,61 H 5,00 N 5,79

Gef.: C 49,57 H 5,20 N 5,71

5.Stufe: 1-Hydroxy-7-methylchinolizidine (VI). 36 g IV wurden in Eisessig gelöst und unter Normaldruck in Gegenwart frisch reduzierten Adamskatalysators hydriert,bis etwa 10% über die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen worden war.Nach Filtrieren wurde unter vermindertem Druck auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft.Eine Lösung des Rückstandes in heißem Methanol wurde filtriert und eingedampft,es blieb eine gummiartige Masse zurück,die in wenig heißem Aceton gelöst wurde.Beim Verdünnen mit Äther ergab sich ein schmieriges Hydrobromid,das in wenig Wasser gelöst wurde.Nach Alkalisierung wurde mit Methylenchlorid extrahiert,nach Trocknung über Kaliumhydroxid und Entfernung des Lösungsmittels wurde i. Vac. destilliert. Zwischen 75° und 180°/8 Torr ging nahezu kontinuierlich ein dickflüssiges,rasch braun werdendes Öl über,das zum Teil kristallin erstarrte.Eine feste schwarze Masse blieb zurück. Ausbeute: 18 g (72% d. Th.).

b) Trennung der Stereoisomere

Analytik:

DC: Sorbens: Kieselgel HF_{254},Fließmittel: Chloroform/Methanol/Ammoniak 25proz. 85:14:1,Laufstrecke: 10 cm,Sprühreagens: Dragendorffs Reagens.Es konnten fünf Flecke a-e sichtbar gemacht werden.Rf-Werte: a 0,4; b 0,52; c 0,6; d 0,65; e 0,77.Eine deutlichere Trennung der Komponenten erhielt man,wenn man mit demselben Fließmittel ein zweidimensionales Chromatogramm entwickelte.

GC: Gearbeitet wurde auf einem Fraktometer Typ 116 der Firma Perkin Elmer.Säule: Länge 6 m,Durchmesser 1/4 inch,als Phase wurde Carbowax 20 M 12% auf Kieselgur 0,2-0,3 mm verwendet. Bei 185° und einem Heliumdruck von 2,5 atü erhielt man ein Chromatogramm mit sechs Peaks A-F.Die Gesamtretentionszeit betrug 92 Min. .

Präparative Trennung:

Die Trennung wurde ausgeführt mit einem Aerograph Modell 700 und zum größeren Teil mit einem Aerograph Modell 15 525,beide von der Firma Varian AG.Auf dem ersten Gerät wurde eine 4m-Säule mit 1/2 inch Durchmesser verwendet,belegt mit 15% obiger Phase.

Gespritzt wurden etwa 100 mg Substanzgemisch,in Methylenchlorid gelöst,bei 195° und 120 ml Helium/Min.;Gesamtretentionszeit: 54 Min..

Beim zweiten Gerät wurde eine 6m-Säule gleichen Durchmessers und gleicher Phase benützt.Hier wurden je 200 mg Substanz bei 205° und 130 ml Helium/Min. gespritzt.Die Gesamtretentionszeit betrug 90 Min..Eine vorherige Beschichtung des Trägermaterials mit 5% Kaliumhydroxid ergab weder eine schärfere Trennung noch eine bessere Ausbeute.Der relative Anteil der einzelnen Peaks betrug aufgrund ihres Flächeninhaltes bei A ungefähr 60%,bei B 10%, bei C 14%,bei D 10%,bei E und F zusammen etwa 5%.Die Ausbeuten schwankten je nach Peak zwischen 20% und 30%.

Die Peaks A und B fielen kristallin an,C und D waren dickflüssig und kristallisierten nach längerem Stehen,E und F,die zusammen aufgefangen wurden,waren dünnflüssig,wurden aber rasch braun und bildeten eine gummiartige Masse.Die Peaks A-D wurden i. Vac.(1 Torr) sublimiert,wodurch man in jedem Fall farblose Kristalle erhielt.

Peak A = t-1-Hydroxy-t-7-methylchinolizidin, Schmp. 37° x)

$C_{10}H_{19}NO$ (169,3) Ber.: C 70,96 H 11,32 N 8,28

Gef.: C 71,12 H 11,49 N 8,14

Peak B = t-1-Hydroxy-c-7-methylchinolizidin, Schmp.117°

Gef.: C 70,95 H 11,48 N 8,18

Peak C = c-1-Hydroxy-t-7-methylchinolizidin, Schmp. 56°

Gef.: C 70,87 H 11,40 N 8,17

Peak D = c-1-Hydroxy-c-7-methylchinolizidin, Schmp. 79°

Gef.: C 70,85 H 11,39 N 8,20

---

x) c und t gibt das cis-trans-Verhältnis der Substituenten bezogen auf das Wasserstoffatom am C-10 an.

Methojodide

50 mg eines Isomers wurde in wenig Aceton gelöst und mit Methyljodid in geringem Überschuß versetzt.Man ließ eine Std. stehen und erwärmte anschließend noch 30 Min. auf dem Wasserbad.Es wurde aus abs. Äthanol/Äthylacetat umkristallisiert.

$C_{11}H_{22}NOJ$	(311,2)	Ber.:	C 42,45	H 7,13	N 4,50
Peak A	Schmp.215°	Gef.:	C 42,66	H 7,05	N 4,82
Peak B	Schmp.153°	Gef.:	C 42,62	H 6,90	N 4,55
Peak C	Schmp.233°	Gef.:	C 42,61	H 7,22	N 4,50
Peak D	Schmp.218°	Gef.:	C 42,54	H 7,12	N 4,71
$C_{11}H_{22}NJ$	(295,2)	Ber.:	C 44,75	H 7,51	N 4,75
Peak E/F		Gef.:	C 44,86	H 7,55	N 4,85

2. 1-Methyl-1-hydroxy-7-methylchinolizidine

a) Synthese

1.Stufe: 2-Styryl-5-methylpyridin (VIII) [15].390 ml Benzaldehyd, 240 ml Acetanhydrid und 120 ml 2,5-Lutidin wurden fünf Tage in einem Ölbad bei 185° am Rückfluß erhitzt.Nach Zugabe von 100 ml Wasser wurde mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und der überschüssige Benzaldehyd abdestilliert (mit Wasserdampf).Der schwarzbraune,teigige Rückstand wurde getrocknet und mehrmals mit kochendem Petroläther (50-70°) extrahiert. Der Petroläther wurde abdestilliert und der hellbraune,feste Rückstand i. Vac. in einen Schwertkolben destilliert.Nach Umkristallisieren aus Ligroin erhielt man VIII in stark glänzenden,farblosen Kristallen.

Sdp.$_1$:158-165°(Lit. [15]:Sdp.$_{14}$:192-199°);Schmp.:71,5-72,5° (Lit.:67-68°); Ausbeute: 74 g (41% d. Th.).

DC: Sorbens: Kieselgel HF$_{254}$,Fließmittel: n-Butanol/Eisessig/Wasser 80:20:20,Laufstrecke: 15 cm,Sprühreagens: FEIGL-Reagens (3 g Natriumazid in 100 ml 0,1n-Jodlösung) [46].Es wurde ein Fleck mit dem Rf-Wert 0,75 nachgewiesen,der mit dem für trans-2-Styryl-5-methylpyridin angegebenen Wert übereinstimmt.Die cis-Form hat einen Rf-Wert von 0,9 [17].

$C_{13}H_{14}N$ (195,3) Ber.: C 86,11 H 6,71 N 7,17
Gef.: C 86,04 H 6,76 N 7,07

2.Stufe: 5-Methylpicolinsäure (IX) [15].Zu 74 g VIII,gelöst in 100 ml Aceton,wurde unter Rühren 160 g Kaliumpermanganat in 1,5 l Wasser gegeben.Nach zwei Std. war das Kaliumpermanganat verbraucht.Es wurde vom Braunstein abfiltriert,dieser mit 1 l Wasser ausgekocht und den vereinigten Filtraten die Benzoesäure durch mehrmaliges Ausäthern bei pH 1-2 entzogen.Darauf wurde auf ein kleines Volumen eingeengt.Nachdem die Lösung mit Ammoniak auf pH 6,5 gebracht worden war,wurde kaltgesättigte Kupferacetatlösung zugesetzt.Nach längerem Stehen fiel ein blauviolettes Kupferkomplexsalz aus.Dieses begann

---

46) F.Feigl, Spot Tests in Org.Analysis S.242,Elsevier Amsterdam 1960

sich erst über 290° langsam zu zersetzen.
Das Salz wurde in heißem Wasser suspendiert,und durch Einleiten von Schwefelwasserstoff wurde IX in Freiheit gesetzt.Das ausgefallene Kupfersulfid wurde durch längeres Kochen mit Filtrierpapierschnitzel filtrierbar gemacht.Das Filtrat wurde i. Vac. zur Trockne gebracht,der Rückstand mit abs. Äthanol extrahiert, wieder zur Trockne eingeengt und aus Äthanol/Benzol umkristallisiert.
Schmp.:166-167°(Lit. [15]:167-168°); Ausbeute: 27 g (51% d. Th.).

$C_7H_7NO_2$	(137,1)	Ber.:	C 61,31 H 5,15 N 10,21
		Gef.:	C 60,85 H 5,19 N 10,38

3.Stufe: 5-Methylpipecolinsäureäthylester (X).26 g IX wurden in Eisessig gelöst und unter Normaldruck in Gegenwart von frisch reduziertem Adamskatalysator hydriert,bis die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen war.Das Lösungsmittel wurde auf dem Wasserbad unter vermindertem Druck entfernt.Der Rückstand wurde in abs. Äthanol aufgenommen und durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff während sechs Std. bei Raumtemperatur verestert.Das nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels ausgefallene Esterhydrochlorid wurde in 500 ml Chloroform [47] gelöst und der Ester durch Einleiten von trockenem Ammoniakgas freigesetzt.Nach dem Abfiltrieren des ausgefallenen Ammoniumchlorids wurde das Lösungsmittel entfernt und das zurückbleibende Öl i. Vac. destilliert.
Sdp.$_{13}$:99-100°; n_D^{20} =1,4537; Ausbeute: 25 g (76% d. Th.).
Da die C,H-Werte der Elementaranalyse wahrscheinlich infolge Carbonatbildung nicht voll befriedigten,wurde eine Probe nochmals destilliert,in abs. Äther aufgenommen und mit Chlorwasserstoff in das Hydrochlorid übergeführt.Schmp.:153°.

$C_9H_{18}NOCl$	(207,7)	Ber.:	C 52,05 H 8,74 N 6,74
		Gef.:	C 52,21 H 9,00 N 6,73

---

47) G.Hillmann, Z.Naturforsch. 1,682(1946)

4.Stufe: 1-(3'-Carbäthoxypropyl)-2-carbäthoxy-5-methylpiperidin (XI) [19].29 g 4-Brombuttersäureäthylester,25 g X,60 ml Benzol und 30 g wasserfreies Kaliumcarbonat wurden unter kräftigem Rühren fünf Std. am Rückfluß gekocht.Nach dem Filtrieren wurden weitere 15 g Kaliumcarbonat zugegeben und die Mischung abermals fünf Std. am Rückfluß erhitzt,sodann filtriert.Der Rückstand wurde in Eiswasser gelöst und zweimal mit je 25 ml Äther extrahiert,die Auszüge wurden mit Kaliumcarbonat getrocknet.Die vereinigten Lösungen wurden i. Vac. fraktioniert destilliert. Sdp.$_1$:138-140°; n_D^{20} = 1,4576; Ausbeute: 33 g (78% d. Th.).

$C_{15}H_{27}NO_4$ (285,4) Ber.: C 63,13 H 9,54
Gef.: C 63,39 H 9,33

5.Stufe: 1-Oxo-7-methylchinolizidine (XII) [48-49].2,7 g Natrium wurden in kochendem abs. Xylol mit einem Ultra-Turrax feinst gepulvert (10 000 U/Min.).Zu dieser Suspension wurden 0,5 ml abs. Äthanol und 33 g XI so gegeben,daß die Mischung gerade am Rückfluß kochte.Während der Zugabe wurde heftig mit einem HERSHBERG-Rührer [50] gerührt.Danach wurde die Mischung noch zwei Std. am Rückfluß gekocht,schnell auf 0° abgekühlt,auf Eis gegossen und kräftig geschüttelt.Das Xylol wurde abgetrennt und zweimal mit Wasser und Eis ausgeschüttelt,sodann noch mit 2proz. Natronlauge behandelt,bis das Xylol mit 1proz. Eisenchloridlösung keine Rotfärbung mehr gab.
Die vereinigten wäßrigen Lösungen wurden unter Abkühlen auf 0° kongosauer und anschließend mit Kaliumcarbonat neutral gemacht.Mit Äther und Methylenchlorid wurde mehrmals extrahiert,mit Natriumhydrogencarbonat schließlich alkalisiert und weiter ausgeschüttelt,bis die Auszüge mit Eisenchlorid keine Reaktion mehr zeigten.Die Auszüge wurden getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand mit halbkonzentrierter Salzsäure (100 ml) drei Std. am Rückfluß gekocht,bis kein Enol mehr nachzuweisen war.Mit Kalium-

---

48) N.Y.Leonard u. W.V.Ruyle, J.Amer.chem.Soc. 71,3096(1948)
49) R.C.Fuson,W.E.Parham u. L.J.Reed, J.Amer.chem.Soc. 68,1239(1945)
50) Org. Syntheses II,117 J.Wiley and Sons,N.York 1950

carbonat wurde die Base freigesetzt und mit Äther und Methylenchlorid ausgeschüttelt.Nach Trocknung und Entfernung des Lösungsmittels wurde i. Vac. fraktioniert destilliert.Man erhielt ein farbloses Öl,das sich auch bei Luft- und Lichtabschluß sehr rasch braun färbte und zersetzte.

Sdp.$_1$:83-85°; Ausbeute: 10,2 g (54% d. Th.).

$C_{10}H_{17}NO$ (167,2) Ber.: C 71,81 H 10,25

Gef.: C 69,47 H 10,05

DC: Sorbens: Kieselgel HF_{254},Fließmittel: Benzol/Methanol 9:1, Laufstrecke: 10 cm,Sprühreagens: Dragendorffs Reagens oder Ammoniak 25proz..Man erhält mit letzterem sofort oder nach kurzem Erhitzen der Platte im Trockenschrank auf 100° charakteristisch karminrot gefärbte Flecke,die allmählich wieder verblassen.Es wurden zwei Flecke mit Rf = 0,64 (stark) und Rf = 0,93 (schwach) sichtbar gemacht.

IR: Starke Ketoncarbonylbande bei 1715 cm^{-1},BOHLMANN-Banden bei 2800 und 2760 cm^{-1}.

6.Stufe: 1-Methyl-1-hydroxy-7-methylchinolizidine (XIII).

Aus 3 g Magnesiumspäne und 14 g Methyljodid wurde in abs. Äther eine Grignardlösung bereitet,zu der unter Kühlung 9,5 g frisch destilliertes XII gegeben wurden.Anschließend wurde die Mischung zwei Std. am Rückfluß erhitzt,danach auf Eis gegossen und nach Zusatz von Ammoniumchlorid mehrere Std. stehen gelassen.Mit Äther und Methylenchlorid wurde die Lösung extrahiert,die Auszüge getrocknet,das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand mit einem Kugelrohr im Luftbad destilliert. Zwischen 84° und 145°/ 1 Torr ging ein Öl über,das teilweise auskristallisierte.

Ausbeute: 7,6 g (73% d. Th.).

b) <u>Trennung der Stereoisomere</u>

Analytik:

DC: Sorbens: Kieselgel HF_{254},Fließmittel: Chloroform/Methanol/ Ammoniak 25proz. 85:14:1,Laufstrecke: 10 cm,Sprühreagens: Dragendorffs Reagens.Es wurden fünf Flecke nachgewiesen,davon einer an der Front,der mit Keton XII identisch war.Die übrigen

zeigten folgende Rf-Werte: 0,69 (schwach), 0,76 (stark), 0,84 (stark), 0,90 (schwach).

GC: Die Analyse wurde ausgeführt auf dem Aerograph Modell 15 525 der Varian AG.Säule: Länge 6 m, Durchmesser 0,5 inch,Phase: Carbowax 20 M 15% auf Kieselgur 0,2-0,3 mm.Es wurde bei 205° und 140 ml Helium/Min. gearbeitet.Die Gesamtretentionszeit betrug 74 Min..Man erhielt fünf Peaks G-L.Durch gemischtes Spritzen mit einer Lösung von Keton XII wurde Peak L als identisch mit XII gefunden.

Präparative Trennung:

Es wurde wieder das Gerät Aerograph Modell 15 525 mit der oben beschriebenen 6m-Säule verwendet.Gespritzt wurden etwa 50 mg Substanz,in Methanol gelöst,bei 205° und 130 ml Helium/Min.. Die Gesamtretentionszeit betrug 90 Min..

Der relative Anteil der einzelnen Peaks belief sich aufgrund ihres Flächeninhaltes im Chromatogramm bei G auf 3-4%,bei H auf 42%, bei J auf 2-3%, bei K auf 51%,dabei wurde Peak L nicht berücksichtigt.

Die Peaks H und K fielen kristallin an,Peak J war zum Teil kristallin,bei längerem Stehen verflüssigten sich die Kristalle, Peak G war flüssig.Im Gegensatz zu den anderen Isomeren lösten sich Peak G und J sehr schlecht in Chloroform bzw. Deuterochloroform.

Peak G = c-1-Methyl-t-1-hydroxy-t-7-methylchinolizidin

$C_{11}H_{21}NO$ (183,3) Ber.: C 72,08 H 11,55 N 7,64

Schmp.: 44° Gef.: C - H - N -

Peak H = c-1-Methyl-t-1-hydroxy-c-7-methylchinolizidin

Schmp.: 75° Gef.: C 71,95 H 11,57 N 7,61

Peak J = t-1-Methyl-c-1-hydroxy-t-7-methylchinolizidin

ölig Gef.: C - H - N -

Peak K = t-1-Methyl-c-1-hydroxy-c-7-methylchinolizidin

Schmp.:114° Gef.: C 72,22 H 11,60 N 7,64

Methojodide

$C_{12}H_{24}NOJ$ (325,3) Ber.: C 44,32 H 7,44 N 4,31

Peak H Schmp.:241° Gef.: C 44,54 H 7,28 N 4,37

Peak K Schmp.:238° Gef.: C 44,43 H 7,43 N 4,42

3. 1-Hydroxychinolizidine

a) Synthese

1.Stufe: Pipecolinsäureäthylester (XV). 50 g Pipecolinsäure wurden in 1,5 l abs. Äthanol gelöst bzw. suspendiert und durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff während sechs Std. bei Raumtemperatur verestert.Von der gebildeten breiigen Masse wurde der Äthanol i. Vac. entfernt und der Rückstand in etwa 2,5 l Chloroform gelöst.Durch Einleiten von trockenem Ammoniak wurde der Ester in Freiheit gesetzt und anschließend i. Vac. fraktioniert destilliert.
$Sdp._{27}$:110°; Ausbeute: 55 g (90% d. Th.).

2.Stufe: 1-(4'-Cyanobutyryl)-2-carbäthoxypiperidin (XVI). 50 g XV wurden mit 47 g 4-Brombutyronitril und 65 g Kaliumcarbonat nach dem bei XI beschriebenen Verfahren umgesetzt.
$Sdp._{0,8}$:122-124° (Lit. [19]:$Sdp._{0,9}$:114-118°); Ausbeute: 43 g (62% d. Th.).

3.Stufe: 1-Oxochinolizidin (XVII). Eine Mischung von 40 g XVI und 50 ml abs. Xylol wurden innerhalb eineinhalb Std. zu 18 g einer 50proz. Natriumhydriddispersion in 700 ml siedendem Xylol gegeben.Nach der Zugabe wurde noch drei Std. am Rückfluß gekocht,die Mischung danach rasch in Eis gekühlt und vorsichtig mit etwa 60 ml Eisessig versetzt.Man extrahierte dreimal mit 60 ml konz. Salzsäure und erhitzte die Auszüge acht Std. am Rückfluß.Die Salzsäure wurde i. Vac. entfernt, der Rückstand mit 200 ml 20proz. Natronlauge alkalisiert und die Lösung viermal mit je 50 ml Äther ausgezogen.Nach Trocknung wurde i. Vac. destilliert.
$Sdp._{1}$:63-65° (Lit. [19]:$Sdp._{3}$:78-81°); Ausbeute: 14 g (53% d. Th.).

4.Stufe: 1-Hydroxychinolizidine (XVIII). 9,5 g XVII wurden in Gegenwart von 600 mg Adamskatalysator unter Normaldruck in Eisessig hydriert.Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff wurde der Eisessig i. Vac. entfernt,der Rückstand in 50 ml 20proz. Natronlauge aufgenommen und die Lösung mit Äther und Methylenchlorid extrahiert.Nach Entfernung des

Lösungsmittels wurde im Kugelrohr destilliert.Zwischen 100-140°/ 1 Torr ging ein farbloses Öl über,das beim Abkühlen kristallin erstarrte.
Ausbeute: 9 g (93% d. Th.).
Zu einer Lösung von 4 g XVII in 25 ml Methanol wurden 2 g Natriumborhydrid in kleinen Anteilen gegeben.Nach dem Abklingen der Reaktion wurde 30 Min. am Rückfluß erhitzt,danach vier Std. bei Raumtemperatur stehen gelassen.Nach Zugabe von 10 ml 2n-Salzsäure wurde die Lösung i. Vac. eingeengt,der Rückstand mit Natronlauge und Kaliumcarbonat alkalisiert und mit Methylenchlorid extrahiert.Nach Trocknung und Entfernung des Lösungsmittels erhielt man eine farblose kristalline Masse.
Ausbeute: 4 g (96% d. Th.).

b) Trennung der Stereoisomere

GC: Apparat: Hewlett and Packard Modell 5754;Säule: Länge 2,5 m Durchmesser 0,5 inch;Phase wie bei XIII; Arbeitsbedingungen: 200° und 120 ml Helium/ Min..Es wurden etwa 400 mg Substanz in Methanol gespritzt,die Gesamtretentionszeit betrug 60 Min..
Das GC der katalytischen Hydrierung zeigte drei Peaks Z,X und Y, das der Natriumborhydrid-Reduktion zwei Peaks,die X und Y entsprachen.Der Anteil der Peaks am Gemisch betrug aufgrund der Retentionsvolumina bei Peak Z 2%,Peak X 43%,Peak Y 55%,im zweiten Fall bei Peak X 47%,bei Peak Y 53%.Die Gesamtausbeute lag bei etwa 30%.
IR: Peak X BOHLMANN-Banden bei 2800,2780 und 2755 cm^{-1},freie Hydroxylbande bei 3530 cm^{-1}.Peak Y BOHLMANN-Banden bei 2790 und 2750 cm^{-1},Hydroxylbande bei 3615 und 3500-3100 cm^{-1}.

Peak X = t-1-Hydroxychinolizidin Schmp.: 71-72°

$C_9H_{17}NO$	(155,2)	Ber.:	C 69,63	H 11,04	N 9,02
		Gef.:	C 69,63	H 11,01	N 8,80

Peak Y = c-1-Hydroxychinolizidin Schmp.: 82-83°

		Gef.:	C 69,68	H 10,92	N 9,29

Methojodide

$C_{10}H_{20}NOJ$	(297,2)	Ber.:	C 40,41	H 6,78	N 4,71
Peak X Schmp.:276°		Gef.:	C 40,13	H 6,85	N 4,60
Peak Y Schmp.:278°		Gef.:	C 40,41	H 6,92	N 4,88

H g (II) - Ä D T A - D e h y d r i e r u n g

1. 1-Hydroxy-7-methylchinolizidine

a) Isomer A

1.Versuch: 600 mg Substanz wurden zu einer auf 60° erwärmten Lösung von 3,39 g Hg(II)-acetat und 3,96 g ÄDTA (6 Oxydationsäquivalente) in 40 ml 1proz. Essigsäure gegeben und 8 1/2 Std. unter Einleiten von Stickstoff im Thermostaten bei 60° dehydriert.Das abgeschiedene Quecksilber wurde rhodanometrisch nach DAB 6 bestimmt.

Verbrauch: Ber.: 141,75 ml 0,1n NH_4SCN (4 Ox.äq.)
Gef.: 101,20 ml 0,1n NH_4SCN

Der nach dem Alkalisieren mit Kaliumcarbonat gewonnene Methylenchloridauszug ließ sich nicht in eine Neutral- und eine Basenphase trennen.

DC: Sorbens: Kieselgel HF_{254},Fließmittel: Chloroform/Methanol/ 25proz. Ammoniak 85:14:1,Sprühreagens: Dragendorffs Reagens. Außer A wurden zwei Flecke bei Rf = 0,92 und an der Front gefunden,letzterer färbte sich beim Erhitzen karminrot ähnlich Keton X.

Sorbens: Kieselgel HF_{254},Fließmittel: Benzol/Methanol 9:1. Außer A zwei Flecke mit dem Rf 0,2 und 0,85.

Säulenchromatographische Trennung: Das Gemisch wurde auf eine kurze Säule mit neutralem Aluminiumoxid gegeben und mit Benzol/ Aceton 9:1 eluiert.Es konnte so die Substanz mit dem größeren Rf-Wert isoliert werden.

Ausbeute: 18 mg eines rasch braun werdenden Öles.

IR: Carbonylbande bei 1725 cm^{-1},keine BOHLMANN-Bande.

Das zweite Reaktionsprodukt wurde von der Ausgangssubstanz mit einer kurzen Kieselgel HF_{254}-Säule durch Elution mit Chloroform/Methanol/ 25proz.Ammoniak 85:14:1 abgetrennt.

IR: Carbonylbande bei 1700 cm^{-1},Hydroxylbande bei 3670 und 3500-3100 cm^{-1},keine BOHLMANN-Bande.

GC und Massenspektroskopie: Gerät: LKB-Gaschromatograph and Mass-Spectrometer Type 9000 (LKB-Produkter,Stockholm).Kapillarsäule SF 96 Länge 150 m,Arbeitsbedingungen: 170° und 20 ml

Helium/ Min..Die Spektrogramme wurden bei 50 eV gemessen.
1.Reaktionsprodukt:Retentionszeit 8,7 Min.,Molekülpeak 165.
2.Reaktionsprodukt:Retentionszeit 7,5 Min.,Molekülpeak 183.

2.Versuch: 600 mg Substanz wurden wie oben dehydriert.
Verbrauch: Gef.: 85,0 ml 0,1n NH_4SCN
Das Reaktionsgemisch wurde vom abgeschiedenen Quecksilber abfiltriert,mit Kaliumcarbonat alkalisiert,mit Methylenchlorid extrahiert,der Auszug getrocknet und bei Raumtemperatur i. Vac. eingedampft.Der Rückstand wurde in wenig Aceton aufgenommen und mit Methyljodid im Überschuß versetzt.Nach einstündigem Stehen wurde noch 30 Min. im Wasserbad bei 60° erwärmt und anschließend das Aceton entfernt.Der Rückstand wurde in ca. 5 ml Wasser aufgenommen und mehrmals mit Äther extrahiert,getrocknet und der Äther i. Vac. entfernt.Es blieb ein farbloses,rasch braun und harzig werdendes Öl zurück.
Ausbeute: 64 mg.
DC: Unter denselben Bedingungen wie oben durchgeführt,zeigte das DC einen Fleck mit Rf 0,95 bzw. 0,2.
IR: Hydroxylbande bei 3610 und 3500-3100 cm^{-1},Carbonylbande bei 1625 cm^{-1},keine BOHLMANN-Bande.
Massenspektrogramm: Molekülpeak 183.

b) Vergleichende Dehydrierung aller Isomere

200 mg eines Isomers wurden zu einer auf 60° erwärmten Lösung von 1,13 g Hg(II)-acetat und 1,32 g ÄDTA (6 Ox.-Äq.) in 15 ml 1proz. Essigsäure unter Einleiten von Stickstoff im Thermostaten bei 60° 8 Std. dehydriert.
Die Aufarbeitung erfolgte wie beim zweiten Versuch von A.

Verbrauch:	Ber.:	47,25 ml 0,1n NH_4SCN (4 Ox.-Äq.)
Isomer A	Gef.:	24,55 ml 0,1n NH_4SCN
Isomer B	Gef.:	9,00 ml 0,1n NH_4SCN
Isomer C	Gef.:	36,50 ml 0,1n NH_4SCN
Isomer D	Gef.:	21,05 ml 0,1n NH_4SCN

DC: Sorbens: Kieselgel HF_{254},Fließmittel: Chloroform/Methanol/25proz. Ammoniak 85:14:1,Sprühreagens: Dragendorffs Reagens.

Gemisch B: 1.Fleck Rf = 0,88; 2.Fleck Rf = 0,97.
Gemisch C: 1.Fleck Rf = 0,79; 2.Fleck Rf = 0,99.
Gemisch D: 1.Fleck Rf = 0,65; 2.Fleck Rf = 0,98.
IR der nicht quaternisierbaren Basen:
B: Hydroxylbande 3610,3500-3100 cm^{-1},Lactambande 1623 cm^{-1}.
C: Hydroxylbande 3600,3500-3100 cm^{-1},Lactambande 1621 cm^{-1}.
D: Hydroxylbande 3610,3500-3100 cm^{-1},Lactambande 1623 cm^{-1}.
GC und Massenspektroskopie: Gerät,Säule und Bedingungen wie bei Isomer A.
B: Retentionszeit 8,1 Min., Molekülpeak 183.
C: Retentionszeit 8,1 Min., Molekülpeak 183.
D: Retentionszeit 7,8 Min., Molekülpeak 183 und
Retentionszeit 8,3 Min., Molekülpeak 183.

2. 1-Methyl-1-hydroxy-7-methylchinolizidine

200 mg eines Isomers wurden zu einer auf 60° erwärmten Lösung von 1,22 g ÄDTA und 1,04 g Hg(II)-acetat in 15 ml 1proz. Essigsäure unter Einleiten von Stickstoff im Thermostaten bei 60° dehydriert.Die Aufarbeitung erfolgte wie beim zweiten Versuch von Isomer A.

Verbrauch:	Ber.:	43,70 ml 0,1n NH_4SCN (4 Ox.-Äq.)
Isomer H	Gef.:	4,50 ml 0,1n NH_4SCN
Isomer K	Gef.:	13,65 ml 0,1n NH_4SCN

DC: Sorbens,Fließmittel und Detektion wie oben.
Gemisch H: 1.Fleck Rf=0,05; 2.Fleck Rf=0,18; 3.Fleck Rf=0,29
4.Fleck Rf=0,76; 5.Fleck Rf=0,90; 6.Fleck Rf=0,98.
Gemisch K: 1.Fleck Rf=0,08; 2.Fleck Rf=0,21; 3.Fleck Rf=0,32.
Von H wurden 17 mg einer nicht quaternisierbaren Base gewonnen, die im IR-Spektrum eine Hydroxyl- und eine Lactambande zeigte.
GC und Massenspektroskopie: Ausführung wie oben.
H: Retentionszeit 8,2 Min., Molekülpeak 197.
K: Verbindung mit MG 197 nicht nachweisbar.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1) H.Möhrle, Arch.Pharmaz. 294,758 (1961)

2) H.Möhrle, Arch.Pharmaz. 299,122 (1966) u. frühere Mitt.

3) H.Möhrle, Habilitationsschrift Tübingen 1963

4) S.M.Kupchan,W.S.Johnson u. S.Rajagopalan, Tetrahedron 7,47 (1959)

5) S.V.Kessar, Experientia 18,56 (1962)

6) S.Ito,J.B.Stothers u. S.M.Kupchan, Tetrahedron 20,913 (1964)

7) J.M.Moynehan,K.Schofield,R.A.Y.Jones u. A.R.Katritzky, J.chem.Soc.(London) 1962,2637

8) Houben-Weyl-Müller I/3 G.Thieme Verl. Stuttgart 1965

9) L.C.Craig, J.Amer.chem.Soc. 56,232 (1934)

10) D.H.R.Barton, J.chem.Soc.(London) 1953,1027

11) G.A.Swan, J.chem.Soc.(London) 1958,2051

12) F.Bohlmann, Chem.Ber. 91,2157 (1958)

13) F.Zymalkowski, Katalyt.Hydrierungen F.Enke Verl. Stuttgart 1965

14) H.G.Viehe u. M.Reinstein, Chem.Ber. 95,2557 (1962)

15) M.Häring,B.Prijs u. H.Erlenmeyer, Helv.chim.Acta 37,147 (1955)

16) L.F.Fieser u. M.Fieser, Org.Chemie S.1442 Verl.Chemie Weinheim 1965

17) C.Di Bello u. G.Galiazzo, J.Chromatography 26,309 (1967)

18) F.Olbrich, Dissertation Braunschweig 1964

19) S.F.Mason,K.Schofield u. R.J.Wells, J.chem.Soc.(London) 1967,626

20) Org.Reactions 15,37 Verl.J.Wiley and Sons New York 1967

21) H.S.Aaron,G.E.Wicks u. C.P.Rader, J.org.Chemistry 29,2248 (1964)

22) K.Schofield u. R.J.Wells, Austral.J.Chemistry 18,1423 (1965)

23) G.Chiurdoglu,A.Cardon u. W.Masschelein, Bull.Soc.chem. belges 68,388 (1959)

24) W.Hückel u. J.Kurz, Liebigs Ann.Chem. 645,194 (1961)

25) A.C.Huitric,J.B.Carr,W.F.Trager u. B.J.Nist, Tetrahedron 19,2145 (1963)

26) H.Feltkamp u. N.C.Franklin, Liebigs Ann.Chem. 683,55 (1965)
27) J.I.Musher, Spectrochim.Acta 16,835 (1960)
28) F.A.L.Anet, J.Amer.chem.Soc. 84,1053 (1962)
29) H.Feltkamp,N.C.Franklin,K.D.Thomas u. W.Brügel, Liebigs Ann.Chem. 683,64 (1965)
30) M.Karplus, J.Chem.Phys. 30,11 (1959)
31) S.Brownstein u. R.Miller, J.org.Chemistry 24,1886 (1959)
32) J.I.Musher u. R.E.Richards, Proc.chem.Soc.(London) 1958, 230
33) W.B.Moniz u. J.A.Dixon, J.Amer.chem.Soc. 83,1671 (1961)
34) J.I.Musher, J.Amer.chem.Soc. 83,1146 (1961)
35) M.Shanna u. J.D.Moss, J.Amer.chem.Soc. 84,1740 (1962)
36) F.Bohlmann,D.Schumann u. C.Arndt, Tetrahedron Letters 31,2705 (1965)
37) W.T.Eeles, Tetrahedron Letters 1960, 24
38) M.Hanack, Conformation Theory S.104 Verl.Academic Press New York und London 1965
39) M.Wiewiorowski,O.E.Edwards u. M.D.Bratek-Wiewiorowska, Canad.J.Chem. 45,1447 (1967)
40) G.Spitteler, Massenspektrometrische Strukturanalyse org.Verbindungen Verl.Chemie Weinheim 1966
41) C.Brunée u. H.Voshage, Massenspektrometrie Verl.K.Thiemig München 1964
42) G.Spitteler u. M.Spitteler-Friedmann, Angew.Chem. 77,399 (1965)
43) R.P.Mariella u. V.Kvinge, J.Amer.chem.Soc. 70.3126 (1947)
44) N.Y.Leonard u. B.L.Ryder, J.org.Chemistry 18,598 (1953)
45) R.F.Brown u. N.M.van Gulick, J.Amer.chem.Soc. 77,1079 (1954)
46) F.Feigl, Spot Tests in Org. Analysis Verl.Elsevier Amsterdam 1960
47) G.Hillmann, Z.Naturf. 1,682 (1946)
48) N.Y.Leonard u. W.V.Ruyle, J.Amer.chem.Soc. 71,3096 (1948)
49) R.C.Fuson,W.E.Parham u. L.J.Reed, J.Amer.chem.Soc. 68,1239 (1945)
50) Org.Syntheses II,117 Verl.J.Wiley and Sons New York 1950

Lebenslauf

Am 11. Dezember 1939 wurde ich, Christian-Wilfried Karl, als Sohn des Chemikers Wilhelm Karl und seiner Ehefrau Elfriede, geb. Kochalski, in Schwäbisch Gmünd geboren.Mein Vater fiel 1942.

Ab 1946 besuchte ich die Grundschule des Landeswaisenhauses, das sich damals in Schwäbisch Gmünd befand, und trat 1950 in die humanistische Abteilung des Parlergymnasiums am selben Ort ein.Nach Ablegung der Reifeprüfung absolvierte ich vom Frühjahr 1959 an meine Praktikantenzeit in der Hohenstaufen-Apotheke in Göppingen, die ich im März 1961 mit der pharmazeutischen Vorprüfung abschloß.Im Sommersemester 1961 begann ich in Tübingen das Pharmaziestudium, das 1964 mit dem Staatsexamen beendet wurde.

Meine Kandidatenzeit leistete ich von November 1964 bis September 1965 in der Paracelsus-Apotheke in Schwäbisch Gmünd und in der Rosen-Apotheke in Rheydt ab.Am 15. Dezember 1965 erhielt ich meine Approbation.

Im Oktober 1965 begann ich mit der Abfassung dieser Dissertation am Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Tübingen unter der Leitung von Herrn Privatdozent Dr. H.Möhrle. Von November 1965 an war ich als wissenschaftliche Hilfskraft tätig.Die Arbeit "Die isomeren 1-Hydroxy-7-methylchinolizidine und ihre Methojodide" wurde im Wintersemester 1967/68 zu Ende geführt.

Meine akademischen Lehrer waren - außer Herrn Privatdozent Dr. H.Möhrle - die Herren Professoren und Dozenten: H.Auterhoff,K.G.Bergner,E.Graf,W.Hückel,H.Kaiser (Pharmazie); R.E.Bader (Hygiene);E.Bünning,A.Grahle,K.Hummel,K.Mägdefrau, H.Metzner,W.Zimmermann(Botanik und Pharmakognosie);M.Hanack, E.Müller,W.Rüdorff (Chemie);F.Lembeck (Pharmakologie); H.Krüger (Physik);G.Weitzel (Physiolog. Chemie).